

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

347

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

FOURNIER Pierre, Albert

24 Février 1915 — PARIS 17°

Présentée et soutenue publiquement le 12 Mai 1945

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INFLUENCE
SUR L'EPILEPSIE SOUS-CORTICALE
DE LA DI-PHENYL-HYDANTOÏNE

Président : M. HAZARD, Professeur.

REBOUL et FILS

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

13, Rue de la Grange-Batelière

PARIS (9°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **FOURNIER**

Prénoms : **Pierre, Albert**

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

FOURNIER (Pierre, Albert) -

Etude expérimentale de l'influence sur l'épilepsie sous-corticale de la di-phényl-hydantoïne. — *Paris, Reboul et Fils, Imprimeurs-Editeurs, 1945, in 8°, 80 pages.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1945 —
N°)

FOURNIER (Pierre, Albert) -

Etude expérimentale de l'influence sur l'épilepsie sous-corticale de la di-phényl-hydantoïne. — *Paris, Reboul et Fils, Imprimeurs-Editeurs, 1945, in 8°, 80 pages.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1945 —
N°)

FOURNIER (Pierre, Albert) -

Etude expérimentale de l'influence sur l'épilepsie sous-corticale de la di-phényl-hydantoïne. — *Paris, Reboul et Fils, Imprimeurs-Editeurs, 1945, in 8°, 80 pages.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1945 —
N°)

FOURNIER (Pierre, Albert) -

Etude expérimentale de l'influence sur l'épilepsie sous-corticale de la di-phényl-hydantoïne. — *Paris, Reboul et Fils, Imprimeurs-Editeurs, 1945, in 8°, 80 pages.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1945 —
N°)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNÉE 1945

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

FOURNIER Pierre, Albert

24 Février 1915 — PARIS 17°

Présentée et soutenue publiquement le 12 Mai 1945

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INFLUENCE SUR L'ÉPILEPSIE SOUS-CORTICALE DE LA DI-PHENYL-HYDANTOÏNE

Président : M. HAZARD, Professeur.

REBOUL et FILS

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

13, Rue de la Grange-Batelière

PARIS (9^e)

DOYENS HONORAIRES

MM. H. Roger, Balthazard, Roussy

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Bar, Basset, Bezançon, Brindeau, Carnot, Chiray, Claude, Clerc, A. Couvelaire, Delbet, Hartmann, Heitz-Boyer, Jeannin, Laignel-Lavastine, Laubry, Lenormant, Marion, Mulon, Ombrédanne, H. Roger, Roussy, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN BAUDOUIN

ASSESSEUR Léon BINET

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Anatomie pathologique	LEROUX
Assistance Médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL
Chimie médicale	POLONOVSKI
Clinique de cardiologie	DONZELOT
	BROCQ
	CADENAT
Cliniques chirurgicales	MONDOR
	QUÉNU
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.)
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LÉVY-VALENSI
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
	N...
	FIESSINGER
Cliniques médicales	HARVIER
	P.-VALLÉRY-
	RADOT
Clinique médicale propédeutique	VILLARET
Clinique de Neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.)
	LANTUÉJOUL
Cliniques obstétricales	LÉVY-SOLAL
	PORTES
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÈNEQUE
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER
Clinique de la Tuberculose	TROISIER
Clinique urologique	FEY
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN
Histologie	CHAMPY
Hydrologie thérapeutique et climatologie..	JUSTIN-
	BESANÇON (L.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Hygiène et médecine préventive	JOANNON
Médecine légale et Médecine du Travail	DUVOIR
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.)
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS
Pathologie expérimentale et comparée	BÉNARD (H.)
Pathologie médicale	CHABROL
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD
Physiologie	BINET (Léon)
Physique médicale	STROHL
Technique chirurgicale	MOULONGUET
Thérapeutique	AUBERTIN

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie)
 GIROUD (Histologie), JAYLE M. (Chimie médicale), LAROCHE G. (Médecine gén.)
 OLIVIER (Anatomie), RICHEL (Physiologie), VERNE (Histologie).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.		MM.
Anatomie	{ CORDIER N...	Médecine générale ..	{ GARCIN DE GENNES HAGUENEAU LELONG LENÈGRE MARCHAL MOLLARET MOUQUIN SOULIÉ
Anatomie pathologique ..	{ Mlle GAUTHIER VILLARS	Médecine légale	{ DESOILLE DIGONNET LACOMME
Bactériologie	BONNET	Obstétrique	{ SUREAU N...
Chimie médicale	N... AMELINE FÈVRE	Ophtalmologie	RENARD
Chirurgie générale ..	{ FUNCK-BRENTANO MÉNÉGAUX PATEL SICARD N... N... N... N...	Oto-rhino-laryngologie	HALPEN
Histologie	BULLIARD	Parasitologie	LAVIER
Hydrologie	N...	Parasitologie coloniale	N...
Hygiène	N... BARIÉTY BERNARD (Et.) BOULIN	Pathologie expériment.	LEMAIRE
Médecine générale ..	{ BROUET CACHERA COSTE DELAY	Pharmacologie	{ Mlle J. LÉVY N... N... N...
		Physiologie	{ N... N...
		Physique médicale ..	DESGREZ (H.)
		Thérapeutique	TURPIN
		Urologie	COUVELAIRE

III. — PROFESSEURS HONORAIRES et AGRÉGÉS
RAPPELÉS A L'EXERCICE
pour le service des examens

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique),
LE LORIER (Obstétrique) PIEDELIEVRE (Médecine légale),
VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS
CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	{ GATELLIER	Clinique médicale	{ ALAJOUANINE
	{ DE GAUDART		{ CHEVALLIER
	{ D'ALLAINES		{ LAROCHE Guy
Clinique obstétricale.	ECALLE		{ MOREAU
Clinique oto-rhino- laryngologique	HALPHEN		

V. — CHARGÉS DE COURS

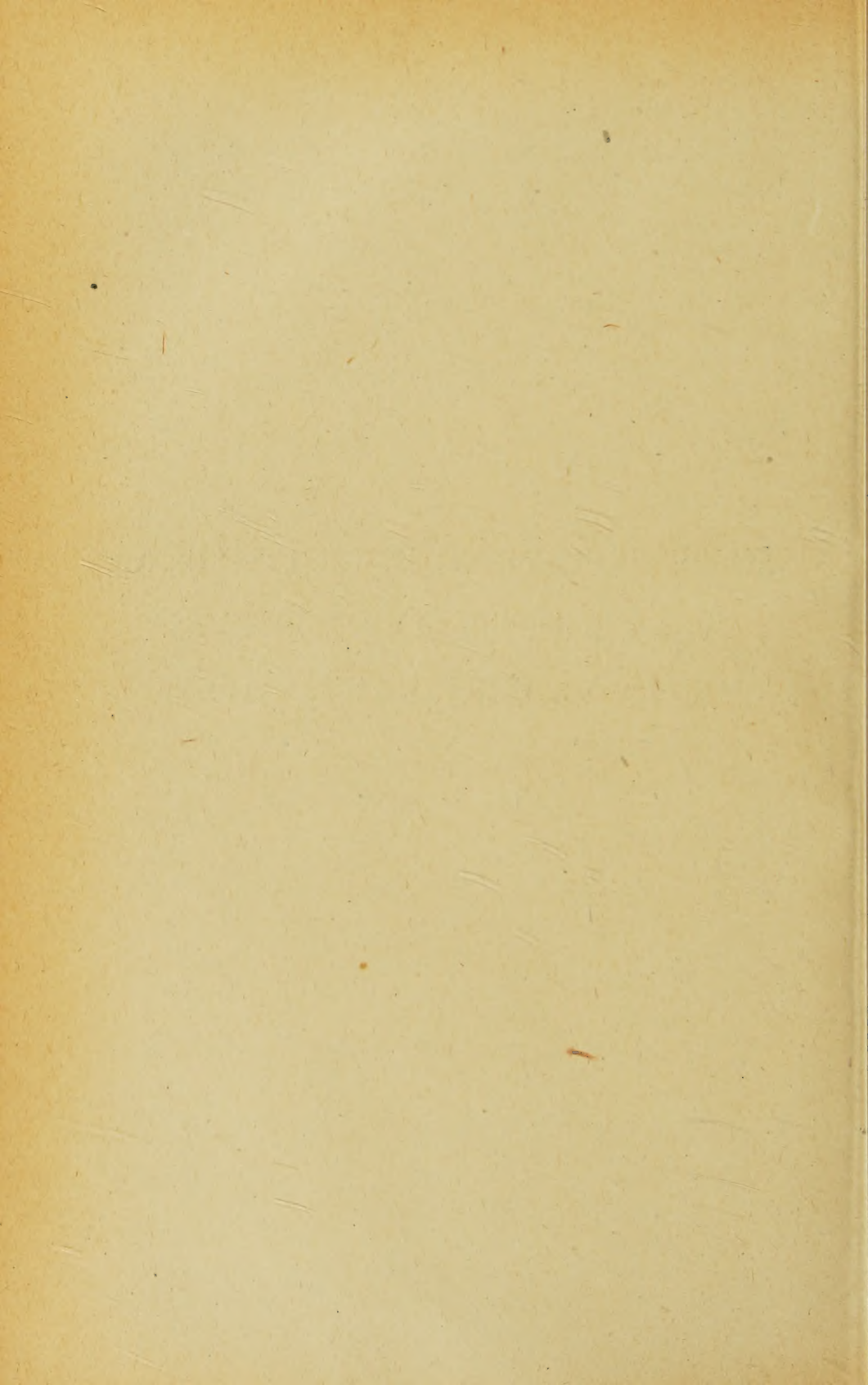
	MM.		MM.
Puériculture	LELONG	Stomatologie	DECHAUME
Radiologie	LEDOUX- LEBARD		

	MM.
Secrétaire de la Faculté.	J. MOREL
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD

Bibliothécaire en Chef.	A. HAHN
Bibliothécaires	Mlle DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'INFLUENCE
SUR L'ÉPILEPSIE SOUS-CORTICALE
DE LA DI-PHENYL-HYDANTOÏNE

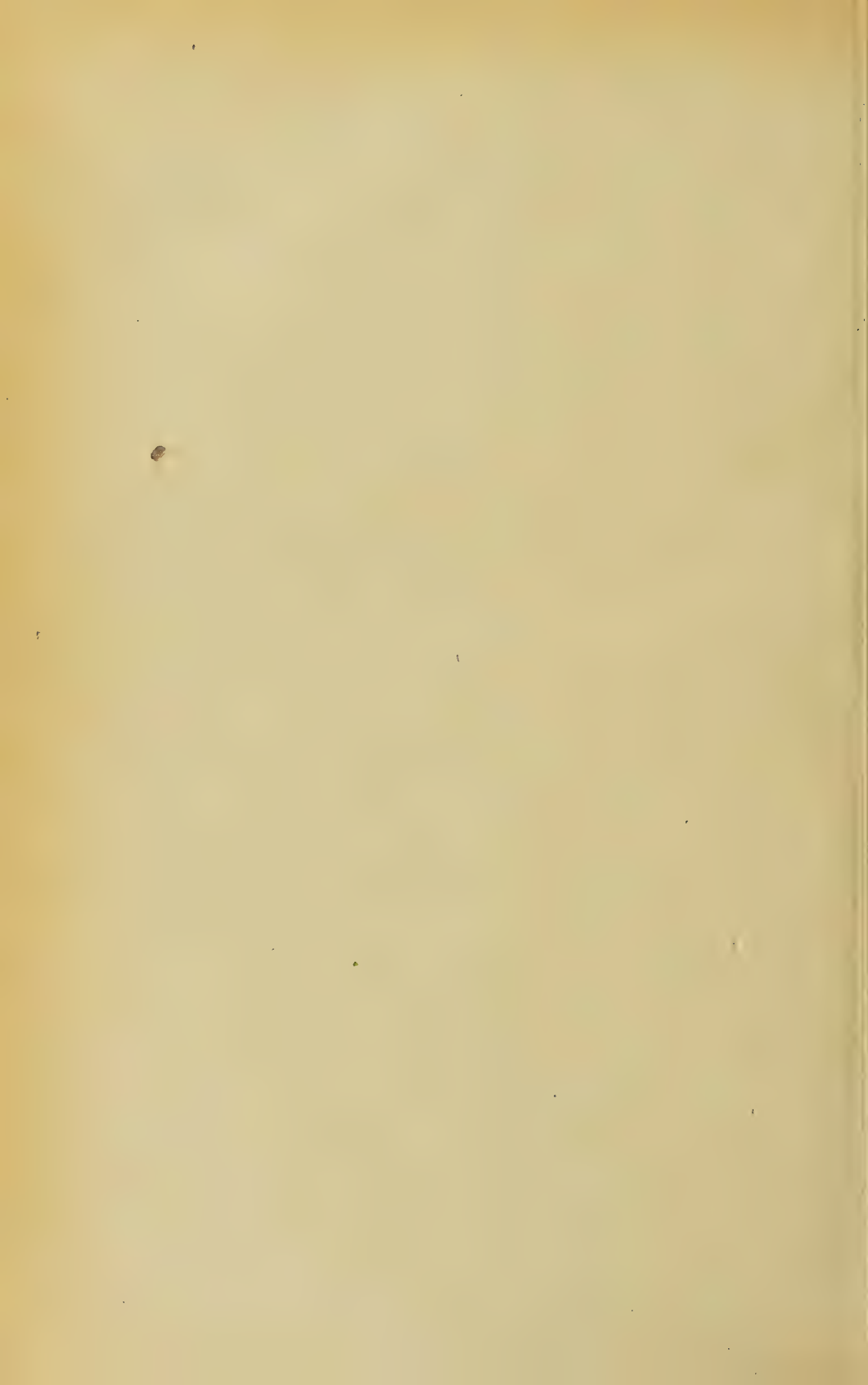


DOCTEUR PIERRE FOURNIER

de la Faculté de Médecine de Paris

Pharmacien

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE
DE L'INFLUENCE SUR
L'EPILEPSIE SOUS-CORTICALE
DE LA DI-PHENYL-HYDANTOÏNE



A MES PARENTS,

A MES AMIS,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR R. HAZARD,

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de profond respect et de reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GLEY

Chef des Travaux de Physiologie

A la Faculté de Médecine de Paris

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,
et qui m'a guidé dans sa rédaction.

Qu'il veuille bien trouver ici le
témoignage de ma grande reconnais-
sance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIERE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Académie de Médecine

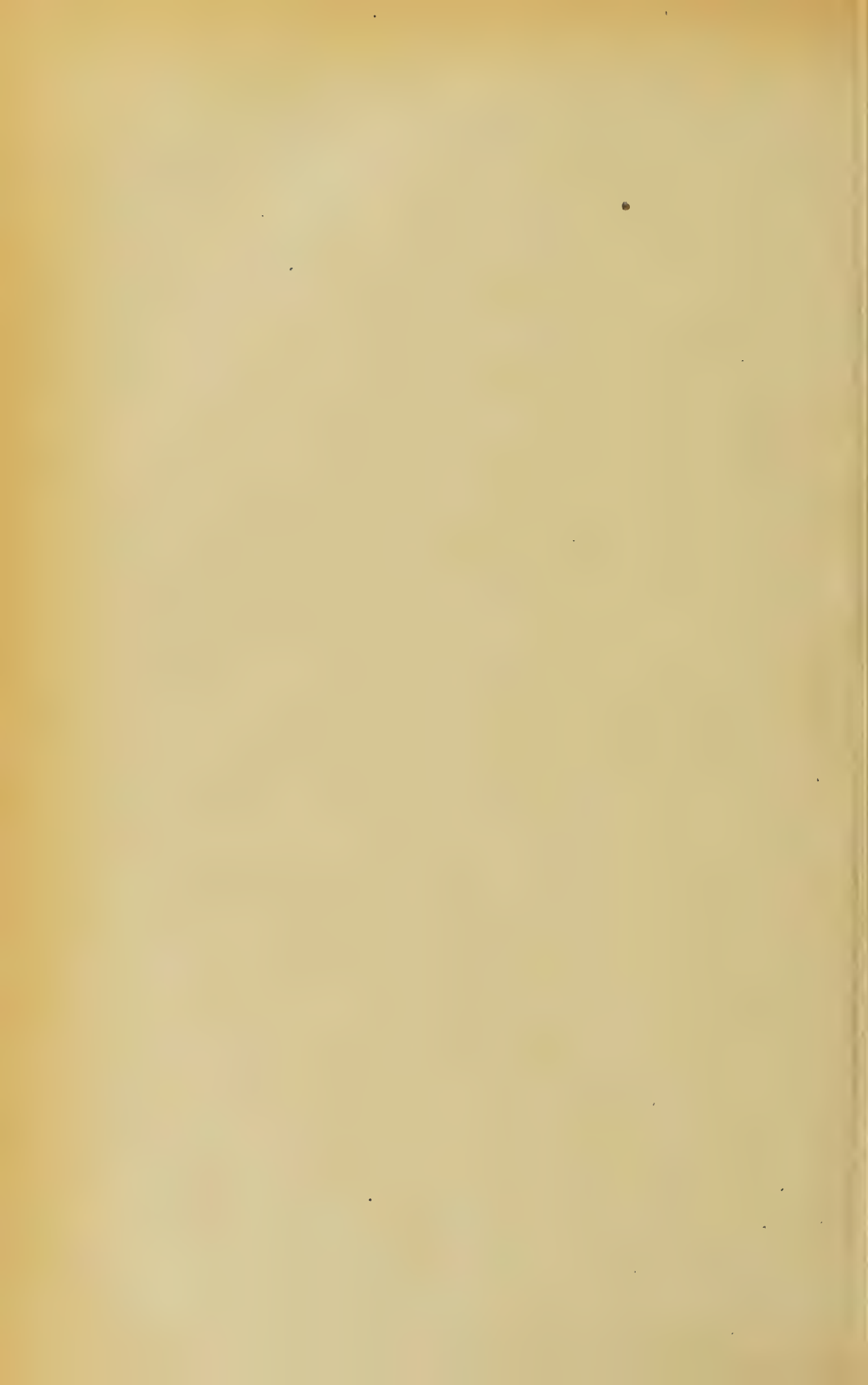
qui guida nos premiers pas en
anatomie.

Hommage respectueux de reconnais-
sance pour ses précieux conseils.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. ROUSSEL

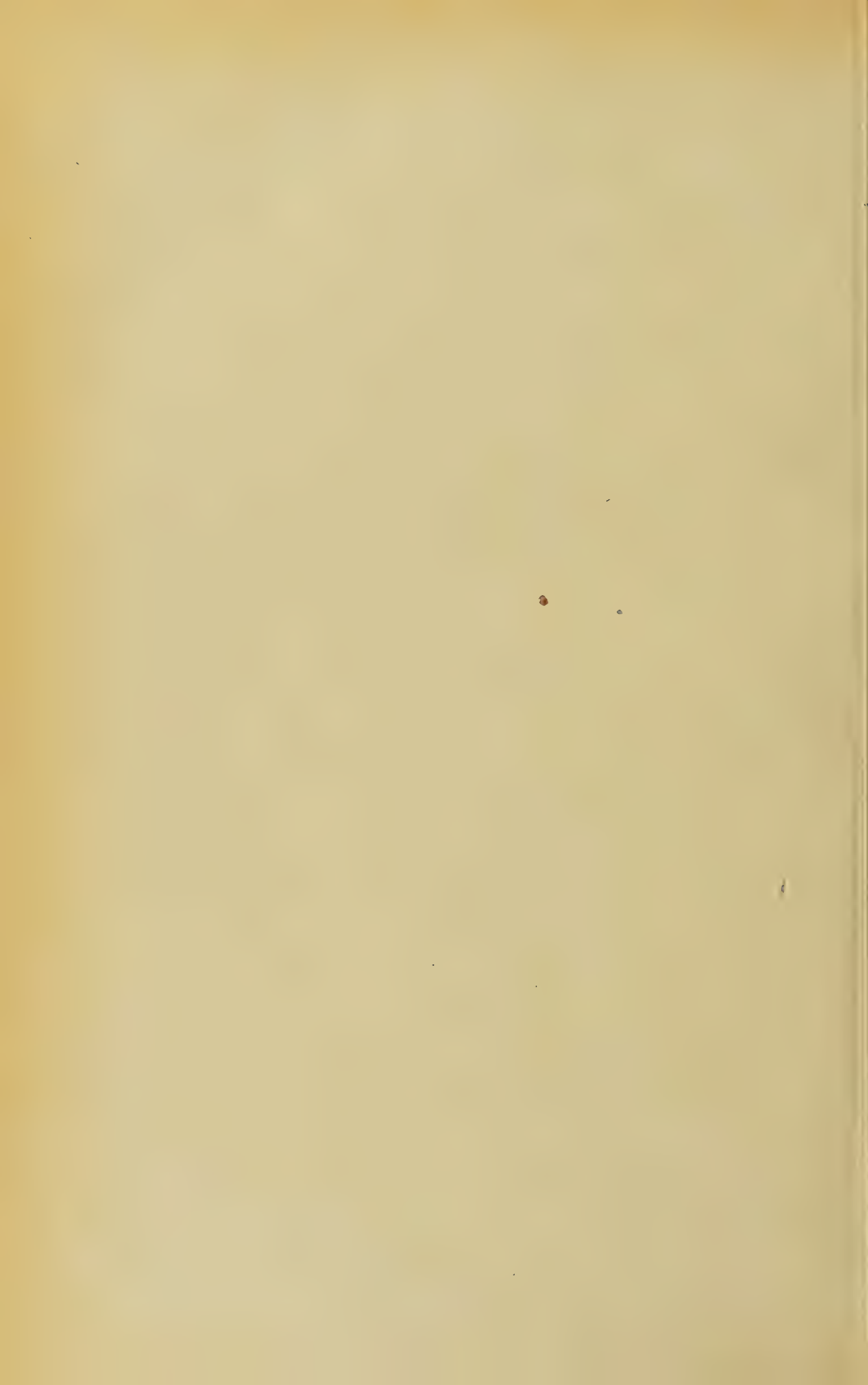
Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de respectueuse affection pour les marques de sympathie qu'il m'a témoignées en maintes occasions.



A TOUS MES MAITRES

DANS LES HOPITAUX



INTRODUCTION

Les nombreuses recherches qui ont été suscitées par l'Electro-choc ont mis à l'ordre du jour une question qui avait déjà été posée par la clinique, à savoir le problème de l'épilepsie sous-corticale. L'existence, ou plutôt l'individualité de celle-ci, déjà admise à la suite des travaux de MARINESCO et de SALMON, a été reconnue sur le terrain expérimental grâce à la nouvelle technique de l'Electro-choc qui, en réalité, est surtout une épilepsie sous-corticale. Parmi les arguments qui ont permis précisément de montrer que l'Electro-choc est distinct de l'épilepsie corticale, il en est un qui a attiré particulièrement notre attention : c'est celui qui est tiré de la dissociation de l'épilepsie électrique sous l'influence de la Di-Phényl-Hidantoïne. Cette substance, en effet, supprime l'épilepsie par excitation directe de l'écorce du cerveau, mais influence l'épilepsie sous-corticale à un degré bien moindre. Cette propriété a été précisément mise à profit pour démontrer l'existence distincte de l'épilepsie sous-corticale. Or, nous allons voir, en examinant cette question, que cette notion va se heurter à certaines objections; aussi, sur les conseils du Docteur P. Gley, chef des travaux de physiologie de la Faculté de Médecine de Paris, qui nous a guidé dans ce travail, nous nous sommes proposé de reprendre en détail cette question, pour fixer avec le plus grand degré de certitude possible si la D. P. H. influence l'épilepsie sous-corticale et, dans l'éventualité positive, à quel degré.

HISTORIQUE

La question de la multiplicité de nature de l'épilepsie n'est pas nouvelle, car elle a été posée pour la première fois par H. JACKSON lui-même, qui admettait que, selon son expression « les centres d'abord engagés dans les paroxysmes » sont situés aux différents niveaux du système nerveux, depuis la moëlle jusqu'à l'écorce du lobe frontal, en passant par la protubérance. Toutefois, pendant longtemps, l'attention a surtout été attirée sur l'écorce du cerveau, étant donnés les faits cliniques d'épilepsie BRAVAIS-JACKSONNIENNE, qui prouvent la réalité de l'existence de l'épilepsie corticale. Cependant, peu à peu, on a été admis à supposer qu'il existe d'autres formes d'épilepsie. MARINESCO a localisé le point de départ de certaines formes dans le système extra-pyramidal, et il voyait dans les noyaux basilaires ce point de départ. SALMON a pensé qu'il existe un centre végétatif diencephalique susceptible d'être l'origine des crises. Les constatations des neuro-chirurgiens ont apporté de nouvelles précisions dans l'étude de cette question; à côté, en effet, des tumeurs ou des lésions corticales qu'ils sont souvent amenés à extirper en vue du traitement de l'épilepsie corticale, ils ont reconnu que certaines lésions à siège profond, venant irriter les noyaux de la base du cerveau, sont également susceptibles de produire l'épilepsie. Ils ont même précisé la localisation de ces lésions épileptogènes qui doivent être situées dans la région rétro-chiasmatique, au voisinage du III^e ventricule, pour devenir épileptogènes. Il a même été reconnu au cours d'interventions chirurgicales sur la base du cerveau, qu'il est possible, sur des sujets éveillés, de déclencher par excitation mécanique

de cette région la crise épileptique. Ces constatations concordantes des neurologues et des neuro-chirurgiens (1) aboutissent à la conclusion que l'épilepsie est donc de nature hétérogène et qu'à côté de l'épilepsie corticale reconnue depuis BRAVAIS-JACKSON, il existe une épilepsie sous-corticale ou diencéphalique.

De son côté, l'expérimentation physiologique est arrivée, ces dernières années, à la conclusion qu'il existe des convulsions dont le siège n'est pas cortical et qui, par conséquent, sont à distinguer de la crise d'épilepsie électrique corticale telle qu'elle est connue depuis FRITSCH et HITZIG. Ce fait paraît avoir été remarqué pour la première fois à propos des convulsions hypoglycémiques ; il a été reconnu, en effet, que celles-ci si elles ne se produisent plus après la décapitation, c'est-à-dire après la section du bulbe, ont encore lieu après la décérébration, dans le sens où on prend ce mot depuis SHERRINGTON, c'est-à-dire après la section des pédoncules cérébraux. Cela revient à dire que les centres qui déclenchent les convulsions hypoglycémiques se trouvent situés dans la région bulbo-protubérantielle (2).

La convulsivothérapie, d'abord réalisée par l'insuline, le fut ensuite par d'autres médicaments, tels que le cardiazol, et des recherches analogues ont été faites pour déterminer le siège des convulsions cardiazoliques ; celui-ci se situe dans la même région que pour les convulsions hypoglycémiques, ainsi que cela a été reconnu d'abord par Gutierrez NORIEGA (3), puis par ASUAD, dans un travail qui a fait l'objet d'une thèse inaugurale à la Faculté de Médecine de Paris (4). Ces auteurs ont constaté que le choc cardiazolique persiste dans la décérébration de SHERRINGTON, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que les convulsions hypoglycémiques.

En 1938, CERLETTI eut l'idée d'employer le courant électrique comme agent convulsivant dans le traitement des affections mentales, pour remplacer le cardiazol. Cette nouvelle méthode de traitement fut introduite en France par M. LAPIPE et J. RONDEPIERRE en 1942 (5). Depuis cette date, l'Electro-

choc, qui a été largement utilisé par la thérapeutique psychiatrique, a fait l'objet de recherches tant expérimentales que cliniques. Ces dernières sont les plus nombreuses. Cependant, quelques auteurs ont abordé chez nous les problèmes physiopathologiques que soulève cette nouvelle méthode. Le plus important de ceux-ci est évidemment de déterminer le siège de cette forme spéciale d'épilepsie. La question a notamment été abordée par J. DELAY (6), qui a étudié le syndrome humoral de l'Electro-choc, c'est-à-dire les modifications de la crase sanguine qui se produisent sous l'influence de cette agression; les principales de celles-ci sont : l'hyperglycémie, l'hyperprotidémie, l'hyperlipémie, l'acidose, l'hypercalcémie et l'hyperleucocytose. Se basant sur le fait physiologique qu'il existe dans le plancher du III^e ventricule des centres végétatifs dont l'hyperactivité est susceptible de provoquer des modifications sanguines analogues, notamment l'hyperglycémie, DELAY pense que les centres mis en jeu par l'Electro-choc se trouvent précisément dans cette région. Il donne encore un autre argument de cette « théorie diencephalique » de l'Electro-choc, dans le fait que cette thérapeutique fournit ses résultats les plus brillants dans le traitement des troubles affectifs; on admet, en effet, à l'heure actuelle, que les centres affectifs se trouvent également dans cette région du système nerveux central, car depuis BECHTEREW et CANNON, les physiologistes localisent les centres affectifs dans la base du cerveau.

Cette même question du siège de la crise consécutive à l'Electro-choc a été abordée aussi par P. GLEY, J. RONDEPIERRE, M. LAPIPE, M. HORANDE et T. TOUCHARD. Ces auteurs, dans une première communication, ont mis à profit la propriété que possède la D. P. H. de supprimer l'épilepsie corticale. On sait qu'en 1937, MERRITT et PUTNAM (7) ont découvert l'action remarquable exercée par la D. P. H. sur l'épilepsie. Ils ont été guidés dans leurs essais cliniques par une expérimentation préalable qui avait été conduite de la façon suivante : on déterminait tout d'abord le seuil convulsivant du courant employé en faisant passer des intensités croissantes de

ce courant à travers l'animal servant aux essais, en l'espèce le Chat. Deux électrodes étaient placées l'une dans la bouche, l'autre dans la région occipitale préalablement épilée. Le courant était fourni par une batterie de 45 volts et on mesurait son intensité. A chaque essai, le courant était appliqué pendant une durée de dix secondes. Si aucune convulsion ne se produisait, un autre essai était pratiqué, après un repos d'au moins 5 minutes, avec un courant plus intense. L'ampérage minimum nécessaire pour la production des convulsions était pris comme index de pouvoir convulsivant. Le seuil était déterminé avant l'administration du produit essayé, puis après celle-ci au bout d'un intervalle de temps variable. Nous n'indiquerons pas ici le résultat des expériences de MERRITT et PUTNAM, car, ce qui nous intéresse surtout, c'est de savoir que dans leurs expériences le courant passait à travers toute la masse cérébrale. L'écorce motrice ainsi que le faisceau pyramidal comme les noyaux gris de la base étaient excités par le courant et pouvaient être le point de départ des convulsions observées. La technique de MERRITT et PUTNAM n'est donc pas autre chose qu'un Electro-choc appliqué à l'animal et ne permet pas à l'expérimentateur de déterminer s'il s'agit d'excitation corticale ou sous-corticale. La D. P. H. a été introduite en France en 1911 ; elle a tout de suite donné lieu à des recherches expérimentales. C'est ainsi que A. BAUDOUIN et R. HAZARD ont étudié l'action dépressive qu'elle exerce sur le cœur et les vaisseaux lorsqu'elle est injectée par voie intraveineuse (8). P. GLEY a étudié son action sur l'écorce cérébrale et il a vu aisément que sous l'influence de la D. P. H. l'écorce cérébrale perd son aptitude à produire la crise épileptique (9). C'est donc une substance à action essentiellement corticale. Notons d'ailleurs que l'action de la D. P. H. n'est pas limitée aux cellules pyramidales seules qui constituent l'écorce grise du cerveau. Un peu plus tard, P. GLEY, J. RONDEPIERRE, M. LAPIPE, M. HORANDE et T. TOUCHARD ont repris la question de l'incapacité de la substance blanche à produire l'épilepsie (10) ; on admet, en effet, en général, depuis FRANÇOIS-FRANCK, que seule la substance

grise peut être le point de départ des accès convulsifs et que l'excitation de la substance blanche n'est jamais épileptogène. Or, ces auteurs ont vu que seule jouait l'intensité du courant et qu'on peut toujours provoquer un accès épileptique au niveau de la substance blanche après avoir pratiqué l'ablation de l'écorce sous-jacente à condition d'utiliser un courant d'une intensité suffisante. Mais il ont constaté en outre — et c'est ce qui nous intéresse en ce moment — que la D. P. H. agit aussi bien sur la substance blanche que sur la substance grise, en d'autres termes, qu'elle supprime les convulsions qu'on peut obtenir par excitation de la substance blanche. Ainsi donc, la D. P. H. agit sur l'ensemble des neurones pyramidaux. Cette notion a été alors utilisée par P. GLEY, J. RONDEPIERRE, M. LAPIPE, M. HORANDE et T. TOUCHARD, pour dissocier l'Electro-choc et pour essayer de faire dans ce syndrome la part qui revient à l'élément pyramidal et à l'élément extra-pyramidal (11). Pour cela, ils ont, chez le chien, injecté une dose de D.P.H. qui était, dans leurs expériences, de trois à six centigrammes par kilog. puis, après trépanation, ils ont constaté que l'excitation de l'écorce cérébrale ne provoquait plus d'accès épileptique. Appliquant alors le même courant en bi-temporal, c'est-à-dire de façon à le faire passer à travers la base du cerveau au lieu de l'appliquer sur la zone motrice comme précédemment, ils ont vu qu'il restait possible de déclencher l'Electro-choc. La D. P. H. ayant supprimé le facteur pyramidal, seul le système extra-pyramidal pouvait rendre compte de la crise persistante. C'est là, semble-t-il, la première démonstration de l'épilepsie sous-corticale électrique expérimentale, mais d'autres preuves allaient être données. Dans une communication faite peu après, DELAY et SOULAIRAC (12) montraient qu'il est très difficile, chez le Rat, de supprimer l'Electro-choc par la D. P. H. Contrairement à ce qui se passe pour les barbituriques, on arrive seulement avec la D. P. H. à modifier la crise qui devient exclusivement clonique, et cela même après avoir élevé l'intensité du courant. Nous aurons à revenir ultérieurement sur l'interprétation de cette modification des crises; retenons pour l'instant

de ce travail que la D. P. H. est peu active sur l'Electro-Choc, à l'encontre de ce qui a lieu pour l'épilepsie corticale vraie. Ce fait s'interprète aisément si l'on réfléchit qu'il y a dans l'Electro-choc une participation importante du système pyramidal, mais qu'il y a aussi, mise en jeu d'autres éléments nerveux.

Dans un travail ultérieur qui vient de faire l'objet d'une communication à la Société de Neurologie, P. GLEY, J. RONDE-PIERRE, M. LAPIPE, M. HORANDE et T. TOUCHARD (13) ont repris cette question et apporté de nouveaux arguments en faveur de l'existence distincte de l'épilepsie sous-corticale. Cette fois-ci, ils ont fait appel non seulement à la D. P. H. pour exclure le système pyramidal, mais encore ils ont employé la méthode chirurgicale ; ils ont pratiqué l'ablation complète de la zone motrice, puis attendu un laps de temps suffisant (trois semaines) pour que les fibres nerveuses pyramidales aient dégénéré. Cette précaution est, au moins en principe, nécessaire. Après avoir montré que l'excitation de la substance blanche, c'est-à-dire des fibres nerveuses, peut produire l'épilepsie aussi bien que celle des corps cellulaires, ces auteurs ne pouvaient se passer de cette précaution qui permet de réfuter l'objection qui consisterait à dire que le courant a excité la voie pyramidale elle-même, s'ils s'étaient contentés de pratiquer leurs essais immédiatement après l'opération. En fait, après dégénérescence de la voie pyramidale, contrôlée histologiquement, l'Electro-choc continue à provoquer un accès épileptique ; cette expérience a été faite sur deux espèces animales : d'abord, sur le Chien, qui se prête à l'ablation des zones motrices, et ensuite sur le Pigeon, dont il est aisé d'extirper complètement les lobes cérébraux. Dans les deux cas, elle a réussi aussi bien et elle prouve nettement qu'il existe une épilepsie sous-corticale ou extra-pyramidale et que celle-ci peut être déclenchée par l'Electro-choc. Ces auteurs ont d'ailleurs poussé plus loin leurs investigations ; ils ont cherché à réaliser une intervention qui serait pour ainsi dire la contre-épreuve de la précédente, c'est-à-dire respectant l'épilepsie corticale pyramidale et, supprimant, au contraire, celle qui est extra-pyramidale. Cette intervention consistait dans

la section des pédoncules cérébelleux inférieurs. Après cette intervention, on arrive encore à provoquer l'épilepsie, dite corticale, par excitation de la zone motrice. L'Electro-choc (passage bi-temporal du courant) donne au contraire peu de résultats ; c'est seulement avec de très fortes intensités de courant qu'on arrive à déclencher la crise et celle-ci est due alors à l'excitation du système pyramidal, ce qui est prouvé, car ce reliquat de crise est supprimé par une injection de D. P. H.

Il est enfin une dernière preuve de l'individualité de l'épilepsie sous-corticale que nous n'aurions garde d'oublier, car nous allons précisément avoir à discuter sa validité. Dans sa communication de 1941 (L.C.), P. GLEY avait fait connaître que la D. P. H. n'empêche pas les convulsions cardiazoliques. Or, d'après le travail d'ASUAD, que nous avons rappelé plus haut, on admet que ces convulsions sont d'origine sous-corticale. Il y a donc là un argument qui, au premier abord, paraît de premier ordre pour affirmer que la D. P. H. agit seulement sur l'épilepsie corticale.

Ce résumé des travaux qui ont été consacrés jusqu'ici à la question qui nous intéresse, donne l'impression que la D. P. H. agit exclusivement sur l'écorce et le système pyramidal et non sur le système extra-pyramidal. On pourrait croire définitivement prouvé le fait qu'elle n'a aucune action sur l'épilepsie sous-corticale. C'est la conclusion qui se dégage de la lecture de la communication de DELAY et SOULAIRAC à la Société de Biologie. C'est celle qui découle des recherches de P. GLEY et de ses collaborateurs. Est-elle à l'abri de toute critique ? Ne faudrait-il pas lui apporter quelque atténuation ? C'est la question que nous a proposée P. GLEY comme sujet de ce travail et avant d'exposer nos recherches sur ce point, nous allons indiquer tout d'abord les deux raisons pour lesquelles on peut désirer une démonstration supplémentaire.

Tout d'abord, il ne faut pas oublier que c'est en utilisant l'Electro-choc que MERRITT et PUTNAM ont été amenés à découvrir à la D. P. H. ses propriétés sédatives dans l'épilepsie.

Or, dans l'Electro-choc, le système extra-pyramidal est atteint par le courant électrique. Si la D. P. H. n'agit pas sur ce système extra-pyramidal, si celui-ci conserve son aptitude à l'épilepsie, comment se fait-il donc que MERRITT et PUTNAM aient pu reconnaître à la D. P. H. ses propriétés antiépileptiques ? Il faut admettre alors qu'il y a dans l'Electro-choc deux éléments, l'un pyramidal et l'autre extra-pyramidal, et que les essais de MERRITT et PUTNAM doivent être rapportés à l'action sur le seul système pyramidal. Mais ce point mérite peut-être précisément un examen complémentaire.

D'autre part, dans un travail récent, P. GLEY, J. RONDE-PIERRE, M. LAPIPE, M. HORANDE et T. TOUCHARD (14) ont vu qu'il est possible de déclencher un syndrome convulsif qui se déroule de la même manière qu'une crise épileptique en portant une excitation électrique très forte sur la moëlle. Ce syndrome, qui diffère de l'épilepsie seulement par la conservation de la conscience, montre que le processus générateur de convulsions peut être déclenché dans différentes régions du système nerveux central; or, le phénomène est supprimé par la D. P. H. aussi bien que l'épilepsie corticale. Dès lors, n'est-il pas singulier que la D. P. H. n'agisse pas sur l'épilepsie extra-pyramidale quand elle agit sur l'épilepsie pyramidale ou médullaire ? Il semble, à priori, plus logique de penser que son action anticonvulsive s'exerce sur toutes les cellules susceptibles d'être placées en état de mal. Cette seconde critique nous paraît renforcer la précédente et nous a engagé d'autant plus à entreprendre le présent travail. Nous allons maintenant exposer les recherches que nous avons faites pour répondre à cette question.

CHAPITRE II

Remarques préliminaires à nos expériences personnelles.

Signification des crises uniquement cloniques

Dans les expériences que nous avons réalisées pour répondre à la question que nous nous étions posée, et dont l'exposé va suivre, nous avons observé, à plusieurs reprises, un symptôme sur la signification duquel il importe tout d'abord que nous soyons nettement fixés. Il s'agit des accès incomplets que nous avons eu assez souvent l'occasion de remarquer nous-mêmes et que, d'ailleurs, d'autres expérimentateurs ont constatés avant nous. L'accès épileptique, quand il est complet, se compose de deux phases successivement toniques, puis cloniques, mais il lui arrive parfois d'être incomplet et d'être constitué uniquement par la phase clonique. On en verra des exemples dans les chapitres qui vont suivre. Parmi les auteurs qui se sont occupés récemment de l'Electro-choc, en dehors de nous, et qui ont eu l'occasion de l'observer, citons DELAY et SOULAIRAC. Dans leur communication, déjà citée, sur l'action comparée des barbituriques et des hydantoïnes sur l'épilepsie électrique du Rat, ils ont noté que (pour reprendre leurs propres expressions) « la crise est modifiée : la phase tonique est extrêmement brève, puis survient une phase clonique, très prolongée, etc... ». Notons que la chose se produit aussi dans l'épilepsie corticale obtenue par excitation directe de l'écorce cérébrale. FRANÇOIS-FRANCK (15), qui, autrefois, consacra d'importantes recherches

à l'étude de l'épilepsie cérébrale, l'avait parfaitement observé; nous ne saurions mieux faire que de rapporter sa description qui, comme on le verra tout à l'heure, cadre exactement avec ce qu'on peut constater au cours de l'Electro-choc :

« 2°) *Accès incomplets et anormaux.* — L'accès est incomplet si l'une de ces deux périodes vient à manquer; c'est alors la phase tonique qui fait défaut. Nous n'avons jamais observé d'épilepsie corticale exclusivement constituée par la contracture sans secousses terminales, tandis que nous avons enregistré fréquemment des accès partiels ou généralisés sans période initiale tonique : l'accès était tout clonique; d'ordinaire, en pareil cas, les secousses sont fréquentes, petites, pressées au début, puis se dissocient en augmentant partiellement d'amplitude et, tout d'un coup... se transforment en accidents très espacés. »

FRANÇOIS-FRANCK s'était préoccupé, comme va le montrer la suite de la citation, d'établir la concordance entre les faits expérimentaux et ceux de la clinique; il continue, en effet, en disant : « Chez l'homme atteint d'épilepsie partielle, cette forme n'est pas rare, et chez lui pas plus que chez les animaux, dont on provoque la convulsion en excitant le cerveau, il n'y a le moindre doute sur la nature épileptique des convulsions; si, comme M. BROWN-SEQUART a cherché à l'établir, la période tonique initiale est caractéristique de l'épilepsie idiopathique du grand mal vulgaire, elle peut assurément faire défaut dans l'épilepsie corticale : la meilleure preuve à en donner, c'est que chez le même sujet, homme ou animal, on peut voir alterner les accès complets tonico-cloniques et les accès tronqués représentés seulement par la phase clonique qui constitue dès lors toute l'attaque. Le Chien présente souvent cette forme. »

FRANÇOIS-FRANCK nous dit littéralement que les accès uniquement cloniques sont des accès tronqués. Si on remplace l'épithète « tronqués » par celle « d'atténués », on arrive à une notion qui est plus claire et qui sera susceptible de nous servir.

Qu'est-ce qu'un accès épileptique, en réalité ? Les contractions musculaires qui constituent les phases toniques et cloniques ne sont, en réalité, pas différentes de nature, quoique le mot tonique puisse prêter à confusion. Il existe une forme particulière de contractions musculaires qu'on appelle le tonus et dont les exemples les plus frappants s'observent au niveau des muscles lisses des invertébrés. L'exemple classique en est le muscle adducteur des valves de la moule qui maintient les valves de ce mollusque dans la position de fermeture. On a beaucoup discuté sur la nature de ce « tonus » et on a soutenu qu'elle constitue une forme de contraction essentiellement distincte de la secousse des muscles striés. Mais cette similitude de mots ne doit pas nous faire croire à l'identité de la chose. Dans la phase tonique de l'épilepsie, les muscles ne sont pas en un état de tonus comparable à celui du muscle adducteur de la moule, mais ils sont en état de tétanos physiologique, c'est-à-dire dans un état de contraction produit par la fusion des secousses élémentaires des fibrilles musculaires. Ce point a été élucidé par les enregistrements graphiques de FRANÇOIS-FRANCK, enregistrements que l'on retrouvera dans son ouvrage (enregistrements des pages 72 et suivantes) et sur lesquels on voit se produire la fusion des secousses au début de la phase tonique. Notre auteur s'exprime d'ailleurs de la façon suivante : « Les deux spécimens 34 et 35 montrent la période tonique initiale dans laquelle les secousses sont fusionnées en un tétanos parfait. Malgré les légères différences des formes de la phase tonique, on reconnaît facilement l'identité du type dans les deux cas. C'est la physionomie la plus habituelle de cette première phase caractérisée dès lors par un *tétanos à renforcement*. » Dans la phase clonique, les secousses élémentaires dont les muscles sont le siège s'effacent, de sorte que les secousses ne sont plus fusionnées et que des mouvements plus ou moins désordonnés se produisent. D'après les enregistrements graphiques, l'accès épileptique nous apparaît comme une sorte de décharge d'influx nerveux moteurs. Le rythme de ces influx est d'ailleurs très rapide, ce qui permet la fusion des secousses (phase tonique), puis ce rythme s'espace,

de sorte que les secousses se séparent et s'espacent, c'est la phase clonique. Si, dès le début, la décharge est moins forte, le rythme des influx est plus lent et les secousses n'arrivent pas à fusionner; on a donc un accès seulement clonique. Il résulte de ces constatations qu'un accès réduit à sa phase clonique doit être considéré non pas comme une forme spéciale d'épilepsie, mais comme un accès atténué. Il s'agit d'une différence non de nature, mais de degré. Nous avons, d'ailleurs, tenu à soumettre cette notion au contrôle de l'expérience. Pour cela, nous avons soumis des Rats à des électro-chocs d'intensités progressivement croissantes, en notant les phénomènes observés. En voici les protocoles :

Rat n° 1. — Rat noir et blanc, dont on rase les deux régions temporales. On applique sur cette région les électrodes préalablement humectées d'une solution conductrice chlorurée sodique. On utilise l'appareil à électro-choc ou *Sysmothère* de LAPIDE et RONDE-PIERRE, qui est alimenté par le secteur urbain et qui est muni d'un chrono-interrupteur qui permet de faire varier le temps de passage du courant. Dans les essais pratiqués sur l'animal, ce temps a toujours été de 1 seconde. Dans un premier essai, on utilise un voltage à 20 : cette force électro-motrice est insuffisante, l'animal ne fait pas de crise, il présente une secousse au moment du passage du courant, puis reste sur place pendant deux secondes, comme figé, et enfin s'élance rapidement en avant en cherchant à fuir. Dans un deuxième essai, pratiqué après quelques instants de repos, on utilise 30 volts : l'animal présente alors une crise, tombe sur le côté et perd conscience : ses membres antérieurs se placent en flexion et la palpation permet de constater qu'ils sont contracturés : les membres postérieurs, au contraire, ne présentent pas de contracture, mais se fléchissent et s'étendent alternativement, très rapidement, c'est-à-dire présentent des secousses cloniques. Nous avons donc un accès qui est pour ainsi dire mixte, dans lequel nous avons une phase tonique aux membres supérieurs sans que les membres inférieurs présentent autre chose que des mouvements cloniques. Un peu plus tard, l'animal étant rétabli, nous pratiquons un nouvel essai avec 40 volts. Cette fois-ci on obtient une crise schématique : pendant la phase tonique, les membres postérieurs se placent en extension forcée et sont absolument raides, les membres antérieurs sont en flexion tonique et la tête est fléchie sur le sternum. A cette phase tonique fait suite la phase clonique, avec ses mouvements convulsifs généralisés aux quatre membres.

Rat n° 2. — L'animal est préparé comme le précédent, mais la durée de passage du courant adoptée est moindre : 0^{''}5 au lieu de 1 seconde. Avec 20 volts, on a, comme chez son congénère, une simple réaction de fuite. Avec 30 volts, la crise n'apparaît pas encore. A 40 volts, la crise apparaît : comme dans l'expérience précédente, les membres postérieurs présentent seulement des mouvements cloniques, tandis que les membres antérieurs, avant la phase clonique, se mettent en contracture. Avec 60 volts et même 110 volts, maximum de notre appareil alimenté par le secteur urbain, la crise ne change pas de caractère ; on porte la durée de passage du courant à 1 seconde, ce qui permet d'obtenir, avec 110 volts, une crise complète tonico-clonique semblable à celle de l'animal décrite précédemment.

Nous ne multiplierons pas ces protocoles d'une expérience qui est toujours pareille. Comme FRANÇOIS-FRANCK l'avait observé autrefois pour l'épilepsie corticale, les crises exclusivement cloniques représentent une forme tronquée de l'épilepsie, c'est-à-dire un degré atténué du phénomène. Quand on gradue le courant de l'Electro-choc, on les obtient à volonté en utilisant des courants modérés et on les transforme également à volonté en crises complètes en forçant le voltage ou, au besoin, la durée de passage du courant. Nous interprétons donc les crises exclusivement cloniques comme une forme atténuée de la crise convulsive. Cette notion, comme on le verra dans les chapitres qui suivent, nous servira pour déterminer si la D. P. H. a ou non quelque action dans l'épilepsie sous-corticale.

CHAPITRE III

Expériences personnelles.

Dissociation de l'Electro-choc du Chien par la D. P. H.

Le but que nous nous proposons dans cette thèse est de déterminer dans quelle mesure l'épilepsie sous-corticale, dont l'individualité vient d'être établie par les travaux cités dans notre historique, est influencée par la D. P. H. Pour répondre à cette question, nous allons utiliser plusieurs moyens qui, tous, tendent au même résultat, lequel est, autant que cela est possible, d'éliminer l'épilepsie corticale, de manière à pouvoir commodément étudier l'influence de la D. P. H. sur l'épilepsie sous-corticale. La meilleure méthode, pour arriver à ce but, est de supprimer opératoirement le système pyramidal qui est par définition le siège de l'épilepsie corticale. L'exposé de cette expérience fera l'objet d'un des chapitres suivants. Un autre moyen, excellent également, consiste à s'adresser à un agent épileptogène mettant en jeu électivement le système sous-cortical sans agir sur le système pyramidal, et à chercher comment la D. P. H. agit sur l'épilepsie sous-corticale ainsi provoquée. Nous verrons dans un autre chapitre que l'emploi du cardiazol permet de réaliser ce desideratum. Mais avant de passer à l'examen de ces deux méthodes, il en est une autre que nous ne négligerons pas, bien que ses résultats soient moins décisifs, et que même nous exposerons tout d'abord, car c'est la première en date qui ait été mise en œuvre. C'est celle qui consiste à étudier compara-

tivement l'épilepsie corticale et l'Electro-choc chez les animaux soumis à l'action de la D. P. H. Ce chapitre a donc pour objet de préciser les conclusions qu'on est en droit de tirer de ce procédé expérimental.

Ainsi que nous l'avons rappelé dans l'historique précédent, c'est dans une communication à la Société de Biologie de Juillet 1943 que les résultats obtenus par cette méthode ont été indiqués pour la première fois par P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD (L.C.). Dans cette communication, d'ailleurs très brève, les auteurs disent simplement qu'il est possible, avec la D. P. H., de dissocier chez le Chien l'épilepsie corticale de l'épilepsie sous-corticale. En d'autres termes, chez des chiens ayant reçu une dose suffisante de D. P. H., ils avaient observé qu'il n'était plus possible d'obtenir l'épilepsie par excitation directe en bi-polaire de l'écorce du gyrus sigmoïde, tandis qu'on pouvait encore déclencher un accès épileptique en faisant passer le courant à travers la masse cérébrale au moyen de deux électrodes en bi-temporal. Récemment, ces auteurs sont revenus sur le même sujet et, dans leur communication à la Société de Neurologie consacrée à l'étude comparative de l'Electro-choc et de l'épilepsie corticale, ils ont donné plus de détails sur leur expérience. Voici le protocole de celle-ci :

— Sous-anesthésie par l'éther, on trépane, chez un chien caniche pesant 7 kilogs, le gyrus sigmoïde du côté gauche. Après réveil de l'animal, on détermine successivement : 1°) le seuil de l'épilepsie corticale, en appliquant directement les électrodes sur l'écorce mise à nu ; 2°) le seuil de l'Electro-choc, en appliquant les électrodes sur les régions temporales préalablement épilées. On injecte ensuite par voie intra-veineuse une dose de 42 centigrammes de D.P.H., en solution légèrement alcaline, ce qui fait 6 centigrammes par kilog d'animal. On refait alors les mesures. Dans toutes ces déterminations, on a utilisé l'appareil à électro-choc de RONDEPIERRE et LAPIPE qui utilise le courant alternatif du secteur urbain. Dans chaque essai, la durée de passage du courant a été uniformément de 0"5, et on a déterminé par tâtonnement le seuil en volts, nécessaire pour obtenir une crise typique tonico-clonique. Voici les résultats obtenus :

Avant l'injection

seuil de l'épilepsie corticale	30 volts
seuil de l'Electro-choc	30 volts

Après l'injection

seuil de l'épilepsie corticale	80 volts
seuil de l'Electro-choc	65 volts

On voit que la D. P. H. élève considérablement le seuil de l'épilepsie corticale, mais le seuil de l'Electro-choc ne reste pas sans modifications; il a monté aussi, quoique dans une proportion moindre. On peut rapporter cette augmentation du seuil de l'Electro-choc à deux éléments : l'un pyramidal, l'autre extra-pyramidal. L'élément pyramidal étant supprimé ou diminué, il se peut qu'il faille augmenter la force de l'excitation pour obtenir avec le seul élément restant la même crise. Mais il est possible qu'il y ait également action de la D. P. H. sur le système extra-pyramidal. Dans cette éventualité, cette action serait moins marquée que celle sur le système pyramidal. Ce type d'expérience ne permet pas de distinguer la part qui revient à l'un et à l'autre éléments. Voici une autre expérience qui a été menée d'une manière analogue et qui a donné la même conclusion. Dans ce cas, elle a été réalisée sur un Chien, en utilisant l'appareil à Electro-choc de RONDEPIERRE et LAPIPE; nous la donnons avec tous ses détails :

Chien bâtard mâle, adulte, pesant 6 kg. 500. — Trépanation du gyrus sigmoïde gauche sous éther. — Après réveil, on détermine le seuil de l'épilepsie corticale en excitant le gyrus sigmoïde en bi-polaire. Les électrodes sont écartées de 1 cm. La durée de passage du courant est de 0" 5.

avec 15 volts on n'obtient pas de crise,
avec 20 volts la crise est seulement clonique,
avec 30 volts la phase tonique apparaît.

Bien qu'elle soit encore courte, on prend 30 volts comme seuil. On détermine alors le seuil de l'Electro-choc en plaçant les électrodes sur les régions temporales préalablement épilées :

avec 20 volts pas de crise,
avec 25 volts crise clonique,
avec 30 volts crise tonico-clonique.

On prend 30 volts comme seuil.

On injecte par voie intra-veineuse 40 cg. de D. P. H. en solution légèrement alcaline, soit sensiblement 6 cg. par kg. En excitation corticale bi-polaire, il faut pousser le voltage jusqu'à 90 pour obtenir une crise tonico-clonique. Le seuil a donc augmenté de 300 %. En excitation transcérébrale, avec 35 volts, 40 volts, pas de résultats: avec 45 volts, crise uniquement clonique: à 50 volts apparaît la phase tonique. L'augmentation du seuil est donc approximativement de 70 %.

Cette expérience confirme la précédente; elle est même plus nette, puisque le seuil avait augmenté ici de 300 % en bi-polaire cortical et de seulement 75 % en transcérébral, de sorte que la différence entre les deux augmentations est de 230 points. Dans la précédente, le seuil cortical avait augmenté de 166 %, le seuil transcérébral de 116 %, avec une différence de seulement 50 points. Ces expériences établissent bien qu'on peut dissocier l'épilepsie sous-corticale de l'épilepsie corticale en choisissant un voltage situé entre les deux seuils. Une fois que ceux-ci ont été dissociés par la D. P. H., on observe la suppression de l'épilepsie corticale électrique, tandis que l'Electro-choc est conservé. Mais on ne peut évidemment leur donner une autre signification. Elles ne nous permettent pas d'affirmer que la D. P. H. est sans effet sur le système extra-pyramidal: elles peuvent, tout au plus, nous indiquer que cette substance agit moins sur le système extra-pyramidal que sur le système pyramidal.

CHAPITRE IV

Expériences sur le pigeon sans cerveau

Comme nous l'avons dit dans un chapitre précédent, la meilleure manière de chercher si la D. P. H. a quelque influence sur l'épilepsie sous-corticale, consiste à chercher son action sur des animaux dont le système pyramidal, issu de l'écorce, a été éliminé. Il ne suffit pas, pour réaliser cette expérience, de s'adresser à des animaux dont le cerveau vient d'être enlevé, mais il faut attendre un certain temps après l'ablation du cerveau, de manière que la dégénérescence de la voie pyramidale ait eu le temps de s'effectuer. En effet, et contrairement à ce que l'on a cru autrefois, à la suite de FRANÇOIS-FRANCK, l'excitation électrique des fibres blanches sous-jacentes à la zone motrice, c'est-à-dire des axones des cellules pyramidales, peut parfaitement être suivie d'un accès d'épilepsie. Il suffit pour cela d'employer un courant suffisamment intense, comme l'ont montré GLEY, LAPIPE, RONDEPIERRE, HORANDE et TOUCHARD (L.C.). Un courant électrique, envoyé à travers l'encéphale au moyen de deux électrodes placées sur les tempes, traverse la voie pyramidale et peut donc, même après l'ablation de la zone corticale correspondante, produire une épilepsie que nous qualifierons alors de « pyramidale ». Il est donc nécessaire, pour se mettre à l'abri de cette cause d'erreur, d'attendre un laps de temps suffisant pour que la dégénérescence ait eu le temps de se produire.

En ce qui concerne le choix de l'animal, les expériences des physiologistes sur le cerveau ont généralement porté sur le

Singe, le Chien ou le Pigeon. Nous avons choisi le Pigeon, car chez lui les lobes cérébraux sont nettement séparés, de sorte qu'il est très facile d'en faire l'ablation complète et d'être certain ainsi qu'aucune fibre du système pyramidal n'a échappé à l'opération. Chez le Singe, et surtout chez le Chien, l'ablation complète de l'écorce cérébrale est une opération très laborieuse, et l'ablation limitée de la zone motrice ne nous paraît offrir les mêmes garanties que l'extirpation complète du télencéphale. Nous allons maintenant décrire avec quelques détails les expériences que nous avons faites sur cet oiseau, car ce sont elles qui nous paraissent les plus importantes pour la solution du problème qui nous occupe.

Anatomie du cerveau du Pigeon

Nous croyons utile de commencer par rappeler brièvement l'anatomie du cerveau du Pigeon; nous nous occuperons surtout, d'ailleurs, du système pyramidal dans cette espèce.

L'encéphale du Pigeon est disposé de la manière suivante : les hémisphères cérébraux sont volumineux par rapport au reste; leur surface est lisse, sans ciconvolution. Ils sont nettement séparés du restant de l'encéphale. En arrière, ils s'appuient sur le cervelet qui porte des sillons transverses très marqués et sur les lobes optiques ou tubercules bi-jumeaux qui sont rejetés latéralement par rapport au cervelet. Cette disposition est indiquée dans le schéma n° 1 ; elle est particulièrement propre à l'extirpation de l'organe, en raison de la séparation des hémisphères d'avec les parties postérieures de l'encéphale.

En raison de la simplicité de l'opération, nous nous sommes contenté, à la fin de nos expériences, de faire l'autopsie des oiseaux qui nous avaient servi, et nous n'avons pas cru utile de compléter cette autopsie par un examen microscopique du système nerveux central. Les symptômes observés pendant la durée de survie de l'animal après l'opération ont été suffisamment nets, d'autre part, pour nous permettre de nous rendre

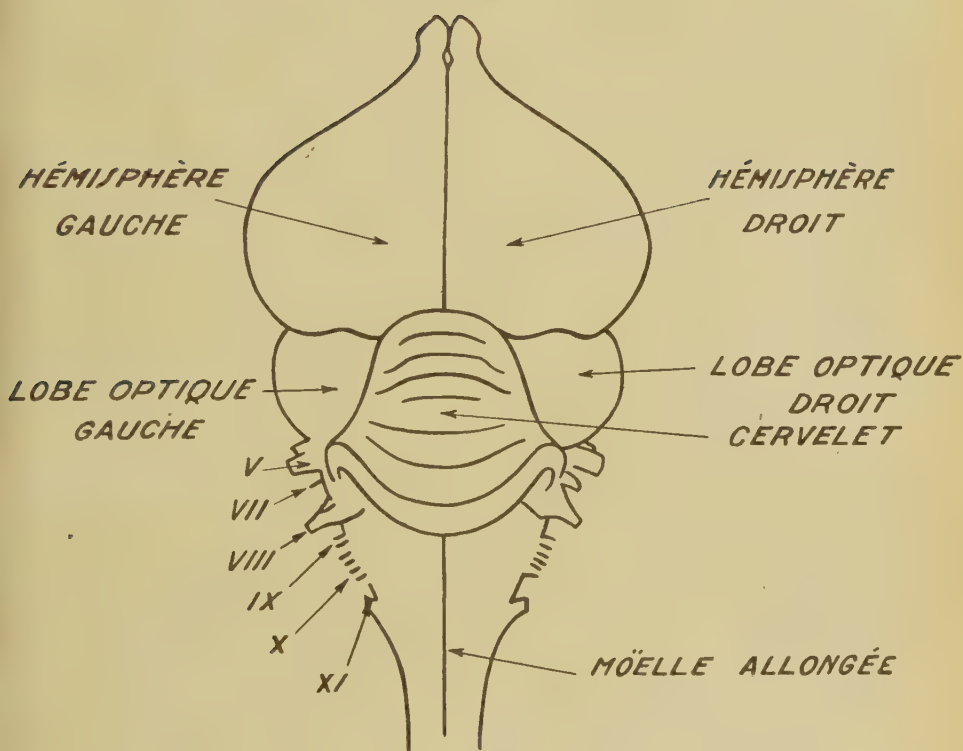


FIG. 1. Encéphale du Pigeon vue par en haut.



Coupe au niveau

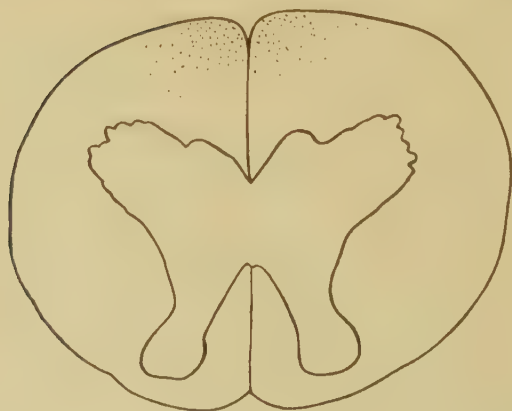
de la moelle
cervicale.

FIG. 2.



dorsale.

FIG. 3.



lomulaire.

*Les points noirs
correspondent aux
fibres dégénérées.*

FIG. 4.

compte, même avant l'autopsie, que l'opération avait été correctement effectuée.

En ce qui concerne la dégénérescence du faisceau pyramidal secondaire à l'ablation des hémisphères, elle ne paraît pas avoir fait l'objet de beaucoup de recherches. Dans leur travail présenté en Mai 1944 à la Société de Neurologie, P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD disent avoir cherché à savoir ce qui avait été fait dans ce domaine. Les anatomistes auprès de qui ils se sont renseignés n'ont pu leur dire si la voie pyramidale avait été étudiée chez les oiseaux. Ils ont fait cette recherche eux-mêmes et publié le résultat d'un protocole d'autopsie fait pour eux par le Docteur MARCHAND, bien connu pour ses recherches anatomiques sur le système nerveux central. Nous le reproduisons à notre tour. Ce protocole concerne un pigeon qui avait subi l'ablation du cerveau et qui avait été sacrifié 27 jours plus tard. A l'examen macroscopique, le Docteur MARCHAND constata que la partie supérieure du cerveau avait bien été détruite ; il subsistait toutefois quelques vestiges de la base de l'hémisphère droit, l'hémisphère gauche étant presque totalement détruit. A l'examen microscopique pratiqué par la méthode de MARCHI, qui met en évidence les faisceaux dégénérés, la moëlle cervicale présentait une dégénérescence au niveau des deux cordons antérieurs (fig 2). Le nombre des fibres dégénérées était plus grand à gauche qu'à droite ; une fibre sur deux était altérée ; au voisinage des cordons latéraux, il existait dans la région périphérique des fibres dégénérées ; le nombre de celles-ci était plus grand à droite.

La moëlle dorsale présentait des fibres dégénérées dans les deux cordons antérieurs (fig. 3) ; la dégénérescence était plus marquée à gauche et il existait quelques fibres dégénérées dans les cordons latéraux.

La moëlle lombaire présentait des fibres dégénérées localisées uniquement dans les cordons antérieurs et plus nom-

breuses à gauche (fig. 4) ; leur nombre était à peu près le même qu'au niveau de la moëlle cervicale.

La lecture de ce protocole est très instructive, car elle montre que la dégénérescence, après ablation du cerveau chez le Pigeon, est localisée surtout dans les cordons antérieurs et que les cordons latéraux n'en présentent pour ainsi dire pas. Il résulte de cette constatation que, chez le Pigeon, et peut-être chez d'autres oiseaux, la voie pyramidale est surtout représentée par le faisceau antérieur ; c'est une disposition contraire à celle qui existe chez les mammifères, où la voie latérale est plus importante que la voie antérieure ou faisceau de TURCK. Quoi qu'il en soit de ce point d'anatomie comparée qui mériterait peut-être une étude spéciale, on voit que l'ablation du cerveau est bien suivie de dégénérescence dans la moëlle. Nous pouvons donc tenir pour certain que, dans nos expériences, cette voie ne pouvait entrer en ligne de compte et que, par conséquent, l'épilepsie que nous avons observée était due au fonctionnement du système extra-pyramidal. Nous avons donc bien réalisé la condition nécessaire à la démonstration que nous voulions donner, c'est-à-dire l'exclusion du système pyramidal, de manière à étudier séparément l'épilepsie extra-pyramidale ou sous-corticale et l'influence que la D. P. H. peut exercer sur cette forme particulière de convulsions.

Technique opératoire

L'ablation du cerveau chez le Pigeon, expérience faite pour la première fois par FLOURENS, est très simple. Voici comment nous avons opéré : l'oiseau était endormi par inhalation d'éther ; pour cela, on lui engageait la tête dans un petit bocal contenant un tampon d'ouate imbibée d'éther. Cette tête était déplumée par arrachement, puis les téguments étaient incisés sur la ligne médiane depuis l'espace inter-oculaire jusqu'à l'occiput. Les lèvres de la plaie étaient réclinées, la boîte crânienne était ouverte avec des ciseaux. Afin d'éviter de léser le gyrus longitudinal médian, une double ouverture

était pratiquée de chaque côté de la ligne médiane. La dure mère était alors incisée avec des ciseaux fins, en prenant garde de ne pas blesser ce vaisseau. Les lobes cérébraux se trouvaient ainsi mis à nu successivement d'un côté puis de l'autre. Avec une petite curette d'un diamètre de 5 mm. environ, chaque lobe cérébral était extirpé. Immédiatement après l'opération, un tamponnement était pratiqué pour éviter l'hémorragie ; pour cela, un tampon de coton était introduit dans chaque ouverture. Au bout de quelques minutes, les tampons étaient enlevés. En vue d'éviter les complications septiques, la plaie était saupoudrée de sulfamido-chrysoïdine en poudre. Enfin, la peau était suturée avec des fils de coton et par point séparé.

Les suites opératoires ont été très simples et les oiseaux se remettent très vite de l'opération. Quelques jours plus tard, on peut enlever les fils de suture.

PROTOCOLE DES EXPÉRIENCES

PIGEON N° 1.

Oiseau adulte pesant 310 grammes. —

Le 20 *Février* 1945, on pratique l'ablation du cerveau. Après l'opération l'animal paraît assez choqué. Le lendemain, on le trouve dans la position caractéristique des pigeons dont le cerveau a été enlevé peu de temps auparavant. Il est debout sur ses pattes, le cou est rétracté, de sorte que la tête paraît ne pas se détacher du corps. L'animal est complètement immobile et semble absolument indifférent à ce qui l'entoure. On commence l'alimentation artificielle, qui sera pratiquée ensuite régulièrement tous les jours; l'oiseau est nourri avec des grains d'orge préalablement gonflés dans l'eau chaude qui sont introduits dans son bec pour provoquer le réflexe de déglutition.

Le 23 *Février*, l'état de l'animal s'est sensiblement amélioré. Cependant il maintient toujours la tête aplatie sur le corps. Toutefois, il marche facilement et évite les obstacles. Lancé dans l'air, il vole et se pose avec précision. Mais il reste toujours indifférent à ce qui l'environne et ne manifeste aucune spontanéité. On commence alors les épreuves d'Electro-choc; on utilise le sysmothère de LAPIPE et RON-DEPIERRE, alimenté par le courant du secteur urbain

- avec 80 volts pendant 0"5, il se produit une forte extension de la colonne vertébrale, de sorte que l'animal bascule en arrière. En même temps, il bat violemment des ailes.
- avec 100 volts pendant 0"5, on assiste à une crise qui se déroule en deux phases : tout d'abord l'animal se place dans la position d'extension et ses ailes se développent : A ce moment, son corps est à peu près immobile bien qu'il soit entraîné à basculer en arrière. Dans une seconde phase, les ailes se mettent à battre violemment. Ensuite il se remet sur ses pattes et la crise prend fin.

Notons que les seuils obtenus au cours de notre première expérience sont trop élevés. Nous avions, en effet, laissé passer le courant pendant seulement 0"5. Par la suite, comme on va le voir, nous avons corrigé cette défectuosité de technique et fait passer le courant pendant 1", ce qui nous a fait obtenir des seuils beaucoup plus bas.

Le 28 *Février*, l'état de l'oiseau s'est encore amélioré. Il se tient sur ses pattes dans une position normale. Toutefois, il ne présente aucune spontanéité et, bien qu'il puisse marcher et voler parfaitement il reste sur la table sur laquelle on le place sans chercher à s'échapper. Si on s'approche de lui, ou si on cherche à le prendre, il ne paraît pas s'en apercevoir. Si on approche rapidement le doigt de son œil, il ne cligne point. En somme, il présente la cécité corticale caractéristique de l'ablation de l'écorce cérébrale. On pratique alors sur lui le choc cardiazolique : on injecte dans la veine alaire gauche de l'oiseau 2/10^e de cm³ de cardiazol dilué de moitié. L'oiseau tombe sur le côté en battant des ailes. Sa colonne vertébrale tend à se mettre en extension. Sa respiration s'accélère. Il se rétablit ensuite très rapidement et se remet sur ses pattes. En somme nous avons assisté à un début de crise.

Le 1^{er} *Mars* 1945, l'oiseau se présente en excellent état. Il ne reconnaît toujours rien autour de lui. Il n'a aucune spontanéité et ne ferme pas les paupières lorsqu'on approche vivement la main de ses yeux.

On commence par déterminer le seuil de l'Electro-choc, en prenant soin de placer les électrodes bien en arrière sur la partie latérale des écailles de l'occipital. Dans ces conditions, avec 40 volts pendant 1", on n'obtient pas encore de crise et l'oiseau cherche seulement à fuir, mais, avec 60 volts pendant 1", on a une crise tonico-clonique complète. L'oiseau se plaçant d'abord en extension, les ailes largement étendues, tendant à basculer en arrière. Cette phase est suivie de battements d'ailes violents qui représentent le stade clonique.

On fait alors une injection intra-péritonéale de 30 mmg. de D.P.H. en solution légèrement alcaline. L'oiseau pèse 305 gr. (poids à jeun), de sorte que la dose est de 10 cg. par kg. Pour un rat, cette dose serait faible; par contre, chez le chien, elle serait active. Trois quarts d'heure après l'injection, l'animal présente un syndrome comparable à celui qu'on observe après l'ablation du paléo-cervelet. Sa colonne vertébrale se place en extension. Son cou et ses pattes également, de sorte que le corps de l'oiseau s'incurve et l'entraîne à basculer en arrière. De plus, en apparence pour se rétablir, l'animal bat violemment des ailes. C'est en somme le même syndrome qu'on observe après la section des pédoncules cérébraux chez les mammifères et que SHERRINGTON, qui l'a découvert a appelé la rigidité décérébrée. On savait déjà que la D.P.H. peut produire ce syndrome chez les mammifères. KNECHT, dans sa thèse inaugurale inspirée par P. GLEY, l'a décrit en détail. La présente expérience nous montre que ces phénomènes peuvent s'observer également chez l'oiseau. L'animal étant dans cet état, on pratique sur lui l'Electro-choc. Nous avons fait trois essais successifs qui ont été également négatifs; nous donnerons donc seulement quelques détails sur le dernier dans lequel le courant le plus fort a été employé. Avec un courant de 100 volts appliqué pendant 0⁵ l'oiseau est simplement resté hébété quelques secondes, sans faire de mouvement. Nous avons pu noter une légère incurvation en arrière de la colonne vertébrale et une légère extension des ailes, mais d'aucune façon une crise caractéristique comme celle qui avait été observée avant la D.P.H.

Le 5 Mars, on commence par vérifier le seuil normal de la crise. Après plusieurs essais avec 40, 50 et 60 volts, on constate qu'il faut arriver à 70 volts pendant 1" pour obtenir une crise tonico-clonique complète. Antérieurement, nous avons trouvé un seuil assez voisin de 60 volts. Notons en passant que notre Pigeon n° 2 est plus sensible et que son seuil est seulement à 40 volts. On injecte alors par voie intra-péritonéale une dose de D.P.H. égale à 5 mmg. par 100 gr., c'est-à-dire la moitié de celle faite précédemment. Les effets obtenus sont bien moindres. Tout d'abord, l'animal ne représente pas de rigidité, tout au plus a-t-il une attitude un peu raide. D'autre part, le seuil de l'électro-choc est à peine modifié; après différents essais, nous pûmes en effet obtenir une crise complète avec 70 volts.

Le 6 Mars, on commence par déterminer le seuil de la crise, qui est de 70 volts, chiffre déjà trouvé la veille. On injecte ensuite du gardénal par voie intra-péritonéale, à raison de 5 cg. par kg. Nous avons été guidés dans le choix de cette dose par le travail de P. GLEY.

M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD.
sur les convulsions médullaires, dans lequel ces auteurs ont observé que le gardénal est deux fois plus actif que la D.P.H. sur le phénomène qu'ils étudiaient. Après une heure d'attente, l'animal a perdu tout tonus d'attitude et repose sur la table dans la position dans laquelle on le place. Avec 110 volts pendant 1", on provoque quelques battements d'ailes, mais rien qui puisse être comparé à une crise épileptique.

Le 7 Mars, quinzième jour de l'expérience, l'oiseau paraît encore sous l'influence du gardénal reçu la veille et vacille sur ses pattes, bien qu'il se tienne debout. On décide de le sacrifier et de faire son autopsie. On l'asphyxie par le gaz d'éclairage et on ouvre la boîte crânienne. Le cervelet et les lobes optiques sont absolument intacts et présentent la coloration rose caractéristique de l'intoxication oxy-carbonée. Des lobes cérébraux proprement dits, il reste quelques lambeaux de la partie la plus postérieure : ces lambeaux sont dilacérés et, d'autre part, ils présentent une coloration grise tout à fait distincte de la coloration rosée du cervelet et des lobes optiques, ce qui nous indique qu'ils n'étaient pas vascularisés. Dans ces conditions, il nous a paru superflu de pratiquer un examen histologique. le résultat de cette autopsie, confirmant les conclusions que l'on pouvait tirer du comportement de l'oiseau, nous prouvant que l'ablation du cerveau était complète.

PIGEON N° 2.

Pigeon adulte pesant 315 grammes.

Le 20 Février 1945, ablation complète du cerveau. L'opération est rapidement conduite et l'oiseau a perdu peu de sang, de sorte qu'immédiatement après le réveil il se tient debout, presque comme un pigeon normal.

Le lendemain, toutefois, il présente l'attitude caractéristique du pigeon sans cerveau, avec le cou rétracté et la tête semblant faire partie du corps. Il est, comme son congénère, complètement insensible à tout ce qui l'entoure, et il faut pratiquer l'alimentation artificielle.

Le 23 Février, on pratique sur lui des essais d'Electro-choc, dans les mêmes conditions que pour le pigeon N° 1 :

— avec 40 volts pendant 0"5, on a simplement une réaction de fuite, l'oiseau n'ayant même pas perdu conscience ;

— avec 100 volts pendant 0"5, la crise est complète, évolue en deux phases : la première, tonique, caractérisée par l'incurvation en arrière de la colonne vertébrale et de la tête avec extension des ailes ; la deuxième, clonique, caractérisée par des battements d'ailes précipités et suivis du rétablissement de l'oiseau.

Le 28 *Février*, l'animal paraît complètement rétabli, son comportement est, à première vue, celui d'un oiseau normal. Cependant, il ne connaît rien de ce qui l'environne et, comme le Pigeon N° 1, présente les signes d'une cécité corticale parfaite.

On lui injecte alors par voie intra-veineuse 0 cc. 15 de cardiazol non dilué, c'est-à-dire une dose de cardiazol 50 % plus élevée que celle qu'avait reçue la veille son congénère. Il fait une crise assez nette, avec phase tonique et clonique, mais pas très violente. Après avoir laissé reposer l'oiseau, on pratique sur lui plusieurs Electro-chocs, en ayant toujours soin de bien appliquer les électrodes le plus en arrière possible sur l'os occipital. L'examen anatomique de la conformation de l'encéphale chez le pigeon montre, en effet, que dans les essais précédents, les électrodes ont été vraisemblablement placées trop en avant, de sorte que les lignes de force du courant ont passé par la partie de la boîte crânienne vidée de son contenu par l'opération. De fait, avec 80 volts dans un premier essai, 60 volts dans un deuxième essai et 40 volts dans un troisième essai, envoyés pendant 1", on obtient encore, dans ces conditions, une crise tout à fait caractéristique comportant phase tonique et clonique.

Le 1^{er} *Mars*, l'oiseau est en excellent état. On lui fait une injection intra-abdominale de D. P. H., en solution alcaline, à raison de 10 cg. par kg. Quelques minutes après l'injection, l'oiseau présente les mêmes symptômes que ceux de son congénère, il se met en hyper-extension et tend à basculer en arrière. Après environ 30 minutes d'attente, on essaie de provoquer chez lui l'Electro-choc ; on a soin de bien placer les électrodes en arrière, sur la partie latérale des écailles de l'occipital. Malgré cette précaution, on obtient seulement, avec le maximum de courant dont on dispose, c'est-à-dire 120 V pendant 1"2/10, une petite crise qui consiste en une exacerbation de la contraction tonique. L'oiseau bascule, pour ainsi dire, sa tête sur son dos, et cambre la queue, de sorte qu'il a la forme d'un arc très incurvé. Il n'y a pas ensuite de phase clonique. Au bout d'un instant de repos, l'essai est répété avec un résultat semblable.

Le 5 Mars, on commence par déterminer le seuil de l'Electro-choc, qu'on trouve à 50 volts. On injecte ensuite la D. P. H. à raison de 5 mmg. par 100 gr. Il ne se produit pas de rigidité décérébrée, mais le seuil des convulsions est assez nettement augmenté ; il passe, en effet, à 80 volts (pendant 1" également).

Le 6 Mars, on commence par déterminer le seuil de l'épilepsie électrique, qui est de 40 volts. Notons que dans des essais antérieurs, on avait trouvé 40 volts (28 Février) et 50 volts (5 Mars). On voit que la sensibilité au courant électrique est relativement peu variable sur un même animal. On injecte alors une dose de gardénal égale à 5 cg. par kg. L'oiseau paraît réagir au gardénal beaucoup moins violemment que son congénère ; il reste sur ses pattes, bien que celles-ci soient fortement fléchies. Une heure après l'injection, on détermine à nouveau le seuil de l'Electro-choc ; il faut monter à 80 volts pour obtenir une crise tonico-clonique comparable en durée et en violence à celle choisie comme seuil.

Le 7 Mars, on pratique sur cet oiseau un nouveau choc cardiazolique ; on emploie une dose plus forte que les précédentes et on lui injecte 2/10^e de cc. de cardiazol pur. On obtient une crise surtout tonique, tout à fait nette, avec déploiement des ailes, extension de la tête et des pattes et incurvation de la colonne vertébrale en arrière. Les mouvements cloniques se réduisent à quelques brefs battements d'ailes.

Le 13 Mars, dix-huitième jour de l'expérience, le pigeon est toujours dans le même état, c'est-à-dire ne présente aucune spontanéité et reste indifférent à ce qui l'entoure. Il ne cligne point lorsqu'on approche vivement le doigt de son œil ; par contre, il vole lorsqu'il est lâché dans l'espace et se pose avec précision. Il ne s'alimente pas de lui-même et il faut le gaver tous les jours. Son comportement est donc bien celui d'un oiseau sans cerveau.

Il est sacrifié par asphyxie au gaz d'éclairage et on pratique l'autopsie. Il ne reste rien du lobe gauche, mais la partie postérieure du lobe droit n'a pas été enlevée : toutefois, le lambeau restant est presque entièrement détaché et tient seulement par un mince pédicule aux lobes optiques sous-jacents.

DISCUSSION DES EXPERIENCES

Les deux expériences qui viennent d'être rapportées sont parfaitement concordantes. Les deux oiseaux sur lesquels elles ont été réalisées ont répondu de la même façon aux différentes

agressions qu'ils ont subies. Il n'existe pas de désaccord entre les données qu'ils nous fournissent ; nous allons discuter celles-ci en ce qui concerne : 1°) l'Electro-choc sur le Pigeon ; 2°) l'action de la D. P. H. sur le Pigeon ; 3°) l'influence de la D. P. H. sur l'Electro-choc du Pigeon ; 4°) l'influence du gardénal sur l'Electro-choc du Pigeon ; 5°) le choc cardiazolique sur le Pigeon sans cerveau.

1°) *Electro-choc sur le Pigeon.*

Le Pigeon est parfaitement susceptible de présenter l'épilepsie électrique. Sur le Pigeon normal dont le cerveau n'a pas été enlevé, l'application du courant électrique à travers l'encéphale produit une crise qui est surtout tonique. L'animal porte la tête en hyperextension, étend les pattes, déploie les ailes ; parfois, il présente quelques battements d'ailes, qui représentent la phase clonique. Chez le Pigeon sans cerveau, les phénomènes sont *grosso modo* les mêmes ; toutefois, pour déclencher la crise, il faut placer les électrodes bien en arrière, au niveau de l'occipital, de manière que le courant puisse atteindre la région pédonculaire seule restante. La crise elle-même n'est pas différente de ce qu'elle était avant l'opération ; lorsqu'elle est complète, elle comporte d'abord une phase tonique en hyperextension et, ensuite, quelques battements d'ailes qui représentent la phase clonique ; lorsqu'elle est incomplète, la crise se borne à des battements d'ailes précipités et désordonnés.

2°) *Action de la D. P. H. sur le Pigeon.*

Nos expériences n'ont pas été faites dans le but particulier d'étudier les effets de la D. P. H. sur le système nerveux, mais de chercher l'influence de cette substance sur l'épilepsie électrique ; aussi ne discuterons-nous pas la signification des phénomènes si curieux de rigidité que nous avons eu l'occasion de constater. Cette étude, pour intéressante qu'elle serait, nous obligerait à dépasser largement le cadre de ce travail. Nous désirons cependant dire quelques mots sur ce symptôme si particulier. La rigidité a été observée par SHERRINGTON en

1898 sur le Chien; par la suite, MAGNUS l'a décrite chez le Lapin par la même opération, c'est-à-dire par la section des pédoncules cérébraux. Le même MAGNUS, avec RADEMAKER, a fait connaître que la section de la décussation de FOREL, c'est-à-dire l'entre-croisement des faisceaux rubro-spinaux, suffit à la produire. On a fait remarquer également que les troubles consécutifs à l'ablation limitée du vermis du cervelet ne sont pas autre chose qu'une rigidité. Cependant, à notre connaissance du moins, il n'y avait pas de substance pharmacologique susceptible de la reproduire. En 1943, KNECHT, dans sa thèse inaugurale faite sous l'inspiration de P. GLEY, en a donné la première description. L'expérience avait été réalisée sur le Chien; or, au cours de nos essais sur le Pigeon sans cerveau, nous avons régulièrement constaté la production de ce syndrome pour une dose de D. P. H. de 10 cg. par kilo. L'oiseau déploie les ailes, qui se maintiennent étendues, porte la tête en arrière et raidit les pattes. La colonne vertébrale s'incurve, de sorte que le corps de l'oiseau prend la forme d'un arc. Posé sur une table, il tend à basculer en arrière. Cet état dure plusieurs heures, jusqu'à l'élimination du toxique.

3°) *Influence de la D. P. H. sur l'Electro-choc.*

Chez nos deux oiseaux, bien qu'avec quelque différence d'intensité, la D. P. H. a influencé la crise électrique dans le même sens. Les résultats des deux séries d'observations sont concordants; les voici résumés en un tableau:

	PIGEON 1	PIGEON 2
Seuil avant D. P. H.	70 volts	50 volts
Seuil après D. P. H.	>100 volts	80 volts

Ces augmentations ne sont pas aussi fortes que celles qu'on peut obtenir pour l'épilepsie corticale. Dans les deux expériences faites sur le Chien, que nous avons rapportées dans notre chapitre III, l'élévation du seuil de l'épilepsie corticale avait été de 170 % dans un cas et de 300 % dans l'autre, en effet; toutefois, elle est assez nette pour ne pouvoir être mise en doute.

4° Action du gardénal sur l'Electro-choc.

A titre de comparaison, nous avons effectué la même recherche avec le gardénal. Guidés par les constatations antérieures, nous n'avons pas eu à tatonner pour trouver qu'une dose de gardénal égale seulement à la moitié de celle de la D. P. H. influence exactement de la même façon l'Electro-choc de nos deux Pigeons. Voici, en effet, les chiffres des seuils :

	PIGEON 1	PIGEON 2
Seuil avant gardénal	70 volts	50 volts
Seuil après gardénal	>100 volts	80 volts

Nous avons donc retrouvé dans le cas de l'épilepsie sous-corticale du Pigeon, ce même rapport d'activité que P. GLEY et ses collaborateurs avaient déterminé dans le cas des convulsions électriques médullaires.

5°) Epilepsie cardiazolique sur le Pigeon sans cerveau.

Enfin, nous avons constaté qu'il est possible de déclencher chez le Pigeon sans cerveau une crise d'épilepsie au moyen d'une injection intra-veineuse de cardiazol. C'est la confirmation de la conclusion à laquelle avait abouti ASUAD, en 1940, disant que l'épilepsie cardiazolique était sous-corticale. Nous avons été amenés à étudier ce point particulier, car nous avons consacré un certain nombre d'expériences à l'étude d'un antagonisme éventuel entre la D. P. H. et le cardiazol. Un chapitre spécial de cette thèse est consacré à ce sujet.

CHAPITRE V

Influence de la D. P. H. sur les Convulsions Cardiazoliques

Nous avons dit plus haut dans le début du Chapitre III, en exposant le plan de nos expériences, que le dernier moyen pour remplir le but que nous nous sommes proposé, c'est-à-dire l'étude de l'influence de la D. P. H. sur l'épilepsie sous-corticale, consisterait à chercher si cette substance modifie le choc produit par un agent déclenchant exclusivement cette forme d'épilepsie. On conçoit, en effet, que si nous avons à notre disposition une substance capable d'agir exclusivement sur la partie du système nerveux qui, distincte du système pyramidal, est le siège de l'épilepsie sous-corticale, nous aurons à notre disposition une méthode d'une simplicité parfaite pour résoudre le problème qui nous occupe. Ce sera la mise en application du précepte de Claude BERNARD, qui voyait dans les poisons des moyens d'analyse physiologique. Or, cette substance existe, ou du moins elle est censée exister ; elle n'est autre que le cardiazol. Nous disons « censé exister », car on admet que ce dérivé agit sur des centres situés dans la région bulbo-protubérantielle, en se fondant exclusivement sur les expériences de Gutierrez NORIEGA et de ASUAD. Ces expériences, déjà citées dans notre historique, consistent à décérébrer un Chat ou un Lapin, c'est-à-dire à sectionner les pédoncules cérébraux et à injecter ensuite le cardiazol. On observe que la crise persiste. Cette expérience paraît, à première vue, très démonstrative ; elle se heurte pourtant à une objection : la décérébration, en effet, est pratiquée

extemporanément. quelques instants avant l'injection du convulsivant. Les fibres nerveuses issues des cellules de l'écorce cérébrale motrice, les axones des cellules pyramidales. n'ont donc pas eu le temps de dégénérer. Le cardiazol, à supposer qu'il puisse porter son action sur ces cellules pyramidales, pourra donc atteindre ces cellules dans leur prolongement. Malgré l'extirpation de l'écorce cérébrale, l'exclusion du système pyramidal n'est pas complète. de sorte qu'on peut se demander si le cardiazol a bien touché exclusivement le système extrapyramidal. Avant de poursuivre ces recherches. nous avons tenu à vérifier, au préalable, que le cardiazol est bien exclusivement un agent sous-cortical, en vérifiant son action convulsivante chez les animaux qui avaient été opérés un laps de temps suffisant auparavant pour que la dégénérescence de la voie pyramidale soit effectuée.

Nous avons fait cette expérience sur les Pigeons qui, d'autre part, nous ont servi à étudier l'influence de la D. P. H. sur l'Electro-choc après ablation du cerveau. Dans le chapitre spécialement consacré à cette recherche, nous avons donné les protocoles détaillés de nos expériences et. en les lisant, on a pu déjà se rendre compte qu'après l'ablation du cerveau. le cardiazol conserve sa propriété convulsivante. Cette vérification étant faite, et ayant acquis la certitude que le cardiazol est bien un agent convulsivant sous-cortical. nous pouvons maintenant poursuivre nos recherches sur une base solide.

Dans l'expérience qu'il a rapportée en 1941 à la Société de Biologie (L.C.) et sur laquelle il s'est basé pour dire qu'il n'y a pas d'antagonisme entre le cardiazol et la D. P. H., P. GLEY avait injecté une dose de cardiazol suffisante pour provoquer à coup sûr le choc chez un animal normal (1 cc. de cardiazol à 10 % chez un Lapin de 2 kg. 600), et, d'autre part, il avait injecté auparavant une dose élevée de D. P. H. voisine de la dose mortelle (8 cg par kg.). Il s'était donc placé dans des conditions qui, à priori. étaient favorables pour observer un antagonisme, dans l'éventualité où celui-ci aurait existé. Mais

il a observé une crise cardiazolique typique tonico-clonique, sans atténuation par conséquent. Nous avons tenu, au contraire, à conduire l'expérience de manière à pouvoir mettre en évidence le plus léger degré d'antagonisme qui puisse exister. Pour cela, nous avons pris deux précautions : 1°) réduire la dose de cardiazol à la quantité minimum susceptible de déclencher l'accès convulsif; 2°) augmenter au contraire la dose de D. P. H. jusqu'au voisinage du taux mortel. Nous avons donc fait plusieurs essais, que nous allons rapporter avec quelques détails et dont l'exécution répond à ce plan général que nous venons d'indiquer.

Rat N° 1 (témoin). — Rat pesant 120 grammes. — On injecte par voie intra-veineuse 0 cc. 10 de cardiazol. Une crise typique se produit, avec sa phase tonique caractérisée par l'extension des membres inférieurs et la flexion des membres supérieurs. Elle est suivie de la phase clonique. L'animal meurt dix minutes plus tard.

Rat N° 2. — Rat de 120 grammes. — On injecte par voie intrapéritonéale 1 cc. 20 d'une solution contenant 10 milligrammes de D. P. H. par cc. L'animal a donc reçu 20 centigrammes par kilo de D. P. H. Aucun symptôme anormal n'est observé. Dix minutes plus tard, on injecte 0 cc. 10 de cardiazol par voie intra-veineuse. Une crise se déclare tout de suite : les membres antérieurs sont fléchis et contracturés, mais les membres postérieurs, loin d'être en contracture, présentent des secousses cloniques, ensuite les mouvements cloniques se généralisent aux quatre membres. L'animal meurt dix minutes plus tard.

Rat N° 3. — Ce rat pesait 110 grammes, et il a reçu 2 cc. 20 de D. P. H., soit 40 centigrammes par kilo du dérivé. Après l'injection de cardiazol, la crise est clonique d'emblée, sans trace de contracture aux membres inférieurs ni aux membres supérieurs. L'animal meurt dix minutes plus tard.

Rat N° 4. — Rat pesant 135 grammes. — Il reçoit une injection intrapéritonéale de 4 cc. de D. P. H. à 20 mg. par cc., c'est-à-dire 60 cg. par kg. Dix minutes plus tard, injection intra-veineuse de 0 cc. 10 de cardiazol. L'animal fait une crise qui est réduite à la phase clonique, sans contracture.

Il ressort des quatre expériences précédentes que la crise cardiazolique peut être atténuée par la D. P. H. Dans ces essais, en effet, la crise a été seulement clonique chez les animaux

préparés par la D. P. H. Or, dans notre chapitre préliminaire, nous avons établi que la réduction de la crise à la phase clonique représente son degré atténué. Nous avons alors cherché à continuer l'expérience de façon à mettre encore mieux en évidence l'action de la D. P. H. Pour cela, nous avons donc essayé de réduire la dose de cardiazol. Les protocoles suivants se rapportent à des animaux-témoins qui ont reçu uniquement du cardiazol en vue de déterminer la dose seuil :

Rat N° 5. — Rat pesant 105 grammes. — Il reçoit dans la veine caudale 0 cc. 10 de cardiazol dilué au demi, c'est-à-dire une dose moitié moindre que celle injectée aux rats 1, 2, 3. L'animal fait pourtant une crise complète, avec phase tonique et clonique.

Rat N° 6. — Rat pesant 110 grammes. — Il reçoit une injection intra-veineuse de 0 cc. 10 de cardiazol dilué au quart. Ce rat ne fait pas de crise.

Il semble donc que la dose minima à laquelle on puisse descendre soit de 0 cc. 10 de cardiazol dilué au demi pour un rat pesant 100 grammes ; c'est la dose qui a été employée dans l'expérience suivante :

Rat N° 7. — Rat pesant 135 grammes. Reçoit par voie intra-péritonéale 4 cc. de solution de D. P. H. à 20 mng. par cc., c'est-à-dire 60 cg. par kg. Il s'agit d'une dose très élevée, toujours mortelle. Dix minutes plus tard, l'animal reçoit 0 cc. 10 de cardiazol dilué de moitié. Immédiatement se déclenche une crise, mais elle est réduite à la phase clonique et ne comporte pas de contracture.

Les expériences que nous venons de rapporter sont, nous semble-t-il, suffisamment probantes pour montrer que la D.P.H. n'est pas complètement dénuée d'action sur le choc cardiazolique, c'est-à-dire sur l'épilepsie sous-corticale déclenchée par le cardiazol. Cette action, toutefois, est peu marquée et il n'est pas possible d'obtenir la suppression des crises ; tout au plus arrive-t-on à en obtenir une atténuation, qui se manifeste par la réduction de l'accès à sa phase clonique. Encore, pour observer cette atténuation, faut-il employer des doses-limites de cardiazol et des doses maximums de D. P. H. En pratique, par conséquent, et comme P. GLEY l'avait dit tout d'abord, on peut considérer qu'il n'y a rien de comparable dans cette atténuation avec la

suppression complète des crises cardiazoliques qu'on peut obtenir avec un agent antagoniste réellement efficace, comme les barbituriques. Il s'agit d'une petite nuance que nous n'avons pu préciser qu'au moyen des artifices indiqués plus haut.

Dans le but, d'ailleurs, de nous convaincre que l'action de la D. P. H. sur les convulsions cardiazoliques est très inférieure à celle des barbituriques, nous avons fait une expérience comparative avec le gardénal.

Rat N° 8. — Rat pesant 175 grammes. — Reçoit par voie intrapéritonéale une solution légèrement alcaline de gardénal à raison de 10 milligrammes par 100 grammes, c'est-à-dire une dose très inférieure à celle de D. P. H. qui a été faite dans les expériences précédentes. Une demi-heure après l'injection, le rat, sans être en résolution musculaire complète, est dans un certain état de torpeur. On lui injecte alors par voie intra-veineuse Occ 10 par 100 gr. d'une dilution de cardiazol au tiers. Cette injection paraît le réveiller ; il se redresse sur ses pattes, regarde autour de lui, mais il ne présente pas le moindre mouvement convulsif.

On voit donc, d'après la dernière expérience, qu'une dose de gardénal égale à la moitié de la dose la plus faible de D. P. H. que nous ayons utilisée, a pu abolir complètement les convulsions cardiazoliques. On se rend compte par cette expérience ce que peut être un antagonisme et, en particulier, l'action d'un antiépileptique quand il existe réellement. Cet essai comparatif nous permet d'être plus affirmatif est de conclure avec certitude qu'on peut tout au plus reconnaître à la D. P. H. l'action d'atténuer l'épilepsie sous-corticale, mais d'aucune manière, de la supprimer.

CHAPITRE VI

Action comparée de la D. P. H. et du Gardénal sur l'Épilepsie Chimique

Ces constatations appellent quelques réflexions. Tout d'abord, on peut s'étonner que les deux phénomènes ne concordent pas mieux ; autrement dit, il peut paraître surprenant que la D. P. H. amoindrisse l'épilepsie électrique sans presque toucher le choc cardiazolique. Dans les conditions dans lesquelles nous avons opéré, en effet, c'est-à-dire après ablation du cerveau, l'épilepsie était réduite à un seul élément : l'élément sous-cortical ou extra-pyramidal, et on aurait pu supposer que la D. P. H. aurait la même action sédative ou, au contraire, la même absence d'influence sur les convulsions, que celles-ci soient déclenchées par le courant électrique ou qu'elles soient provoquées par un agent chimique. Mais l'expérience a été ici très nette et nous montre une dissociation dans les propriétés de la D. P. H. qui agit seulement sur l'épilepsie électrique. Notons que ce résultat, pour surprenant qu'il puisse paraître au premier abord, aurait pu à la rigueur être prévu d'avance. On connaissait, en effet, un exemple de convulsions susceptibles d'être déclenchées à volonté par voie chimique ou par l'électricité et que la D. P. H. influence très différemment suivant l'agent utilisé. Il s'agit des convulsions médullaires qui ont été décrites par P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD (L.C.) (16). Ces convulsions, rappelons-le, comportent une phase tonique et une phase clonique, tout comme l'épilepsie d'origine encéphalique ; elles sont

provoquées par le passage du courant électrique à travers la moëlle. Or, ces auteurs ont étudié l'influence de la D. P. H. sur ce phénomène et ont constaté qu'elle supprime, à doses suffisantes, cette forme d'épilepsie électrique. Mais on peut provoquer des convulsions médullaires par un autre agent que l'électricité, en employant un alcaloïde : la strychnine. On sait en effet, depuis les expériences de MAGENDIE, que la strychnine est un convulsivant essentiellement médullaire, car elle continue d'agir après section du bulbe. Or, la D. P. H. ne supprime pas les convulsions strychniques; loin de les supprimer, elle a plutôt tendance à les augmenter, comme cela a été vu par P. GLEY dans sa note de 1941 (L.C.). Voici, tiré de la thèse de KNECHT, le protocole d'une expérience de ce genre :

2 Janvier 1940. — Cobaye de 450 grammes. — Injection à 16 heures de 5 cg. de D. P. H. par voie intra-péritonéale. A 16 h. 15, l'animal est couché sur le côté, mais, loin d'être en résolution musculaire, il est en extension tonique. A 16 h. 25, injection intra-péritonéale de 1 mmg. de strychnine. Cinq minutes plus tard, il présente un accès convulsif avec opistotonos. Après un nouveau délai de cinq minutes, nouvelle injection de 1 mmg. de strychnine. Les convulsions augmentent et l'opistotonos persiste.

Voici, d'autre part, une expérience-témoin dans laquelle on a injecté de la strychnine seule :

2 Janvier 1940. — Cobaye sensiblement de même poids que le précédent. — Il reçoit par voie intra-péritonéale de la strychnine, sans traitement préalable par la D. P. H. On injecte en plusieurs fois une dose totale de 8 mmg. de strychnine. C'est seulement pour cette dose qu'il présente quelques convulsions, tandis qu'on les avait observées dans l'essai précédent avec un milligramme seulement.

Ces expériences nous montraient donc déjà que la D. P. H. agit seulement sur l'épilepsie électrique, et pas sur l'épilepsie chimique. A cet égard, elle est bien différente des barbituriques qui agissent aussi bien sur toutes les formes de l'épilepsie, qu'elle soit électrique ou qu'elle soit chimique. On pourrait encore citer, dans le même ordre d'idées, les expériences de P. GLEY avec la cocaïne. Cet alcaloïde produit de violentes convulsions qui ne sont pas influencées par la D. P. H. mais qui, au contraire, sont

supprimées par le gardénal. On pourrait presque caractériser l'action de la D. P. H. en disant que, comme les barbituriques, elle agit sur toutes les formes anatomiques d'épilepsie, c'est-à-dire sur l'épilepsie corticale ou pyramidale, sous-corticale ou extra-pyramidale, et sur les convulsions médullaires, mais que, à l'encontre de ces dérivés, elle agit seulement quand ces convulsions ont été déclenchées par le courant électrique et non lorsqu'elles ont été provoquées par un agent chimique.

ACTION COMPAREE DE LA D. P. H. ET DU GARDENAL SUR LES REFLEXES

Lorsqu'on compare l'action de la D. P. H. à celle du gardénal sur les Pigeons privés de cerveau, on peut faire une constatation qui, comme la précédente, nous montre combien ces deux sortes de dérivés agissent différemment sur les cellules nerveuses. Chez les Pigeons, comme chez les autres animaux, le gardénal manifeste des propriétés anesthésiques qui se traduisent par la perte du tonus d'attitude et par la suspension des réactions douloureuses. On a d'ailleurs l'habitude de rapporter les propriétés antiépileptiques des barbituriques à leur influence narcotique. Il en va tout à fait différemment avec la D. P. H. : non seulement cette substance n'est pas anesthésique, mais encore elle provoque des phénomènes d'excitation. Nos Pigeons privés de cerveau se présentaient, en effet, sous l'influence d'une dose de D. P. H. (10 cg. par kg.), dans l'attitude caractéristique de la rigidité, dite décérébrée. Nous n'avons pas l'intention ici de discuter l'origine et le mécanisme de ce phénomène si curieux décrit en 1898 par SCHERRINGTON. Rappelons seulement que, comme SCHERRINGTON l'a montré, la rigidité cesse par la section des racines médullaires postérieures, ce qui prouve qu'il s'agit d'un phénomène réflexe. Que la D. P. H. agisse en suspendant une influence inhibitrice tendant à empêcher le réflexe, ou qu'au contraire elle exalte l'excitabilité des centres mis en jeu, il n'en reste pas moins que cette substance augmente le réflexe qui est à la base du phéno-

mène de la rigidité. En d'autres termes, loin de déprimer l'activité réflexe du système extra-pyramidal, dans la mesure où nous pouvons apprécier celle-ci grâce à la rigidité décérébrée, la D. P. H. l'augmente au contraire. C'est là un second caractère qui différencie profondément son action de celle des barbituriques.

Il est intéressant de noter que cette différence d'action de la D. P. H. et des barbituriques sur, d'une part, l'aptitude épileptogène et, d'autre part, l'activité réflexe, s'observe également dans les autres formes d'épilepsie. En ce qui concerne l'écorce du cerveau, dont l'aptitude à l'épilepsie est supprimée par la D.P.H., P. GLEY a montré que son excitabilité électrique n'est pas modifiée par elle, notion physiologique qui est à rapprocher des observations cliniques qui montrent que ce dérivé hydantoïque n'amène pas l'état d'omnubilation psychique produit par les barbituriques. La comparaison peut se poursuivre au niveau de la moëlle. Au cours de leur étude sur les convulsions médullaires électriques, P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD ont montré que la D. P. H. supprime cette forme spéciale d'épilepsie sans toutefois diminuer les réflexes médullaires. On voit donc que si la D. P. H. et les barbituriques ont en commun la propriété d'amoindrir les convulsions, ils agissent à l'opposé sur l'activité réflexe, les premiers la laissant subsister, ou même l'augmentant, et les seconds, comme tout anesthésique, la supprimant.

DISSOCIATION PHARMACOLOGIQUE DE L'EPILEPSIE SOUS-CORTICALE

Dans notre chapitre III consacré à l'action de la D. P. H. sur l'Electro-choc, nous avons dit qu'on peut réaliser une vraie dissociation pharmacologique de l'épilepsie en ses deux formes, corticale et sous-corticale, grâce à la D. P. H. On constate, en effet, que le seuil de l'épilepsie corticale s'élève davantage que celui de l'Electro-choc, de sorte qu'une excitation intermédiaire ne déclenche plus l'épilepsie quand elle est appliquée sur la zone motrice, tandis qu'elle en déclenche toujours si elle passe à

travers la base du cerveau. Cette expérience a été réalisée par P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD. Ces auteurs, comme nous l'avons dit, se sont appuyés sur elle pour affirmer l'existence d'une forme d'épilepsie sous-corticale distincte de l'épilepsie corticale, mais il faut bien noter que dans cette expérience, le seuil de l'Electro-choc, c'est-à-dire, en l'espèce, le seuil de l'épilepsie sous-corticale, s'est élevé aussi; il n'est pas resté à son niveau antérieur, il a monté moins haut que le seuil de l'épilepsie corticale, de sorte que la dissociation est devenue possible. La cause de cette augmentation du seuil de l'Electro-choc ne pouvait, dans ces expériences, apparaître nettement. On pouvait notamment faire deux hypothèses pour l'expliquer :

1°) On pouvait admettre que la D. P. H. ne modifiait pas l'épilepsie sous-corticale. Dans ce cas, l'élévation du seuil de l'Electro-choc pouvait s'expliquer seulement en admettant deux parts dans l'Electro-choc : une part corticale et une part sous-corticale, de sorte que la suppression de la part corticale par la D. P. H. aurait entraîné l'élévation du seuil ;

2°) On pouvait admettre, au contraire, que la D. P. H. a bien une influence sur l'épilepsie extra-pyramidale. Nous avons, dans notre chapitre III, déjà indiqué ces deux hypothèses et dit qu'il n'était pas possible de les départager. Mais nos expériences sur le Pigeon après ablation du système pyramidal montrent que c'est la deuxième hypothèse qui doit être retenue. En d'autres termes, la D. P. H. diminue l'Electro-choc parce qu'elle influence l'épilepsie sous-corticale ou extra-pyramidale.

COMPARAISON DE LA D. P. H. ET DU GARDENAL

Les expériences rapportées plus haut nous montrent que le gardénal agit également sur l'épilepsie sous-corticale électrique, et même que cette action est beaucoup plus forte que celle de la D. P. H., puisque, comme nous l'avons dit, une dose moitié moindre de gardénal suffit pour élever dans la même mesure le seuil de l'épilepsie. Autrement dit, le gardénal est

deux fois plus actif que la D. P. H. ; c'est d'ailleurs la conclusion à laquelle P. GLEY et ses collaborateurs étaient arrivés en ce qui concerne l'épilepsie médullaire. Il serait intéressant de compléter cette comparaison en déterminant le rapport d'activité des deux substances sur l'épilepsie corticale et de chercher si le gardénal n'est pas plus actif sur cette forme spéciale d'épilepsie, comme cela a lieu, d'après nos propres constatations, dans l'épilepsie médullaire et dans l'épilepsie sous-corticale. Ainsi donc, les barbituriques s'avèrent plus actifs que la D. P. H.

DEDUCTIONS CLINIQUES

Il n'est pas sans intérêt de comparer la conclusion à laquelle nous aboutissons avec les données qui sont fournies par le traitement des épileptiques en clinique. Nous arrivons à la conception que la D. P. H. est moins active que le gardénal, d'une part, et que, d'autre part, elle n'agit pas comme le gardénal à la façon d'un anesthésique, mais qu'elle paraît diminuer électivement l'aptitude épileptogène des neurones sans suspendre leurs autres propriétés. Or, que constatent les cliniciens ? Ils observent que dans bien des cas il est difficile d'obtenir la sédation des crises par le seul effet de la D. P. H. sans arriver à des doses sub-toxiques, et ils pallient à cet inconvénient en associant une certaine dose de gardénal. Nous retrouvons donc ici la notion du degré moindre d'action par rapport au gardénal. D'un autre côté, les sujets qui sont soumis au traitement par la D. P. H. ne souffrent pas de l'obnubilation psychique qui résulte du traitement par les barbituriques et qui est surtout le fait de leur lente élimination plus que de leur action anesthésique. Ici encore les constatations cliniques sont concordantes avec les nôtres, puisque, sur le Pigeon sans cerveau, comme sur l'écorce cérébrale ou comme sur la moëlle, nous avons observé que la D.P.H., loin de suspendre, comme le ferait un anesthésique, le fonctionnement des neurones, paraît plutôt l'augmenter. Il nous semble donc que, dans l'ensemble, nos conclusions ne sont pas contredites par les neurologistes.

CONCLUSIONS

Nous avons d'abord rappelé tous les travaux qui ont permis d'isoler l'épilepsie sous-corticale. Leur ensemble semblait apporter la preuve que la D. P. H. agit exclusivement sur l'écorce et le système pyramidal mais non sur le système extra-pyramidal.

Cette notion se heurtant à certaines objections, en particulier à l'action de la D. P. H. sur l'épilepsie médullaire, nous avons voulu en contrôler le bien-fondé.

Après avoir montré comment nous croyons que doivent être interprétées les crises uniquement cloniques, nous avons exposé la suite de nos expériences personnelles sur le pigeon décérébré, en nous efforçant de n'omettre aucun détail technique.

Nous avons pu ainsi dégager les conclusions suivantes des expériences précédentes :

1°) Chez les pigeons sans cerveau, la D. P. H. à dose sub-toxique produit un syndrome qui rappelle la rigidité décérébrée.

2°) La technique de l'Electro-choc permet de déclencher chez le pigeon sans cerveau une crise convulsive qui évolue en deux phases tonico-cloniques et qui est semblable à celle qu'on peut obtenir chez l'oiseau normal ou chez les mammifères.

3°) Cette épilepsie sous-corticale électrique du pigeon sans cerveau est nettement diminuée par la D. P. H.

4°) Le gardénal a une action sédative encore plus marquée que la D. P. H. sur l'épilepsie sous-corticale électrique du pigeon.

5°) Le cardiazol déclenche chez le pigeon sans cerveau la crise épileptique:

6°) Il n'existe pas d'antagonisme entre la D. P. H. et le cardiazol.

Ces faits nous amènent à résumer de la façon suivante l'action de la D. P. H. sur l'épilepsie sous-corticale : cette substance agit électivement sur l'épilepsie électrique sans influencer l'épilepsie cardiazolique. D'autre part, elle ne suspend pas l'activité réflexe du système extra-pyramidal ; son action est donc très différente de celle des barbituriques qui suppriment le fonctionnement du système extra-pyramidal et sont antagonistes du cardiazol.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- 1) J. MOREAU. — L'Epilepsie des tumeurs du cerveau. — *Thèse Médecine Paris*, 1943.
- 2) J.M.D. OLMSTED EHD. LOGAN. — *Amer J. Physiol.*, T. 66, page 437, 1923.
- 3) GUTIERREZ NORIEGA. — Acerca del origen y mecanismo de las convulsiones producidas por el cardiazol en los gatos desce-rebrados (*Revista de Neuro psiquiatria de Lima*, septembre 1938, Tome 1, N° 3, page 373).
- 4) J. ASUAD. — Contribution à l'étude de l'Epilepsie expérimentale. — *Thèse Médecine Paris*, 1940.
- 5) M. LAPIPE et J. RONDEPIERRE. — Contribution à l'étude physique, physiologique et chimique de l'Electro-choc. — *Maloine*, 1943.
- 6) J. DELAY. — Electro-choc et diencéphale. — *Presse Médicale*, 2 Octobre 1943.
- 7) H.H. MERRITT et T.J. PUTNAM. — Experimental determination of anti convulsivant properties of some phenyl derivatives. (*Science*, T. 85, pages 525, 526, 28 Mai 1937.)
- 8) A. BAUDOUIN et R. HAZARD. — Action cardiovasculaire dépressive exercée par la D. P. H. et son dérivé sodique par injection intra-veineuse. Acad. de Médecine, séance du 8 Juillet 1941. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, T. 125, Juillet 1941, N°s 24 et 25, pages 39-41.
- 9) P. GLEY. — Action de la D. P. H. sur le système nerveux central. Société de Biologie, séance du 22 Mars 1941. *C. R. des séances de la Société de Biologie*, T. 135, page 307, 1941.

(1) Nous avons seulement cité les publications auxquelles nous avons eu à nous reporter.

- 10) P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD. — Sur la possibilité de provoquer l'Epilepsie électrique par excitation de la substance blanche. *J. Physiol. pathol. gén.*, T. 38, N° 1, 1941-1943.
 - 11) P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD. — Epilepsie sous-corticale électrique. — *C.R. des séances de la Société de Biologie*, T. 137, page 737, 1943.
 - 12) DELAY et SOULAIRAC. — Action comparée des barbituriques et des hydantoïnes (Di-phényl-hydantoïne) et des bromures sur l'épilepsie électrique du Rat. — *C.R. des séances de la Société de Biologie*.
 - 13) P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD. — Etude comparative de l'électro-choc et de l'épilepsie corticale. — *Société de Neurologie*, 6 Juillet 1944.
 - 14) P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD. — Sur un syndrome convulsif consécutif à l'excitation électrique de la moëlle. — *Revue Neurologique* 75, 1943. 127. 131.
 - 15) FRANÇOIS-FRANCK. — *Fonctions motrices du cerveau*. — Paris 1887, pages 74-75.
 - 16) P. GLEY, M. LAPIPE, J. RONDEPIERRE, M. HORANDE et T. TOUCHARD. — Action des anti-épileptiques sur les convulsions électriques médullaires. — *C.R. Biologie*, T. 138, page 231, 1944.
-

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
Introduction	17
Historique	19
Remarques préliminaires à nos expériences personnelles. Signification des crises uniquement cloniques	27
Expérience personnelle. Dissociation de l'Electro-choc du chien par la D.P.H.	33
Expériences sur le Pigeon sans cerveau	37
Influence de la D.P.H. sur les convulsions cardiazoli- ques	53
Action comparée de la D.P.H. et du Gardénal sur l'épi- lepsie chimique	59
Conclusions	65
Bibliographie	67

REBOUL *et fils*
IMP. PARIS
C.OL. 31.1883

